

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

Цырлин В. А. (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,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной Электронной Библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

18+

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка:

www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

SINCE 1995

V.A. 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

Tsyrlin V. A. (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,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team do not hold responsibility
for advertising materials.

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

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

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

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

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

Содержание:

Content:

- 552 Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С. **Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек**
- 559 Конради А. О. **Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений**
- 567 Котовская Ю. В., Семагина И. М., Кобалава Ж. Д. **Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторинговании у больных нелеченой артериальной гипертензией**
- 577 Полупанов А. Г., Мамасаидов Ж. А., Гелесханова Ю. Н., Алимбекова Д. А., Ческидова Н. Б., Романова Т. А., Джумагулова А. С. **Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией**
- 587 Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Алексеевская Е. С., Моисеева О. М., Дружкова Т. А., Жидулева Е. В., Гаврилюк Н. Д., Иртыуга О. Б., Лоцман Е. В. **Метаболический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы**
- 595 Скорюкова С. А., Ким М. В., Быстрова А. А., Бабенко А. Ю., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. **Полиморфизм S19W гена аполипопротеина А5 и эффективность терапии аторвастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом 2-го типа**
- 552 Tsyrlin V. A., Kuzmenko N. V., Pliss M. G., Rubanova N. S. **Renovascular hypertension in kidney denervation**
- 559 Konradi A. O. **Epigenetic mechanisms in hypertension and its complications**
- 567 Kotovskaya Yu. V., Semagina I. M., Kobalava Zh. D. **Circadian changes in blood pressure in the brachial artery and the aorta assessed by simultaneous monitoring in untreated hypertension**
- 577 Polupanov A. G., Mamasaidov J. A., Geleskhanova Yu. N., Alimbekova D. A., Cheskidova N. B., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S. **Arterial stiffness and carotid arteries: correlation with daily blood pressure profile in essential hypertension**
- 587 Zhloba A. A., Subbotina T. F., Alekseevskaya E. S., Moiseeva O. M., Druzhkova T. A., Zhiduleva E. V., Gavrilyuk N. D., Irtyuga O. B., Lotzman E. V. **Trimethyl-L-lysine, the metabolic precursor of carnitine, and methylated derivatives of arginine in patients with cardiovascular diseases**
- 595 Skoryukova S. A., Kim M. V., Bystrova A. A., Babenko A. Y., Baranova E. I., Pchelina S. N. **S19W apolipoprotein A5 gene polymorphism and efficiency of atorvastatin and fenofibrate in type 2 diabetes mellitus**

Содержание:

Content:

- 604 Барсуков А. В., Мирохина М. А., Сердюков Д. Ю. **Некоторые особенности кардиоваскулярного и метаболического статуса у мужчин молодого возраста с предгипертензией в зависимости от значений ранней поствазочной гликемии**
- 614 Рябоконт Н. Р., Кузнецова Л. В., Зазерская И. Е., Казанцева Т. И., Шелепова Е. С., Яковлева Н. Ю. **Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов**
- 623 Шелепова Е. С., Яковлева Н. Ю., Рябоконт Н. Р., Кузнецова Л. В., Хаджиева Э. Д., Зазерская И. Е. **Уровень обеспеченности витамином D у беременных с преэклампсией**
- 630 Шавшин Д. А., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Конради А. О., Карпенко М. А. **Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда**
- 639 Могучая Е. В., Ротарь О. П., Конради А. О. **Голодание в начале жизни — возможное влияние на дальнейшее здоровье. Клинический случай**
- 647 Карзухин П. М., Кореннова О. Ю. **Комплаентность пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском после профилактического консультирования**
- 604 Barsukov A. V., Mirokhina M. A., Serdyukov D. Yu. **Some features of cardiovascular and metabolic status in young males with prehypertension depending on the level of early post-load glycemia**
- 614 Ryabokon' N. R., Kuznetsova L. V., Zazerskaya I. E., Kazantseva T. I., Shelepova E. S., Yakovleva N. Yu. **Arterial stiffness during pregnancy and after delivery**
- 623 Shelepova E. S., Yakovleva N. Yu., Ryabokon' N. R., Kuznetsova L. V., Khadzhiyeva E. D., Zazerskaya I. E. **Vitamin D level in pregnant women with preeclampsia**
- 630 Shavshin D. A., Rotar O. P., Solntsev V. N., Konradi A. O., Karpenko M. A. **The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad**
- 639 Moguchaya E. V., Rotar O. P., Konradi A. O. **Starvation in early life — possible influence on the further health. Case report**
- 647 Karzukhin P. M., Korennova O. Yu. **The preventive consultation efficiency in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk**



Глубокоуважаемый читатель!

Перед Вами номер журнала, в котором опубликованы результаты наблюдений, посвященных изучению этиологии и патогенеза артериальной гипертензии. Разработка этих проблем со времен Г. Ф. Ланга приоритетна для отечественной кардиологии. Очевидно, что понимание механизмов развития патологии, особенностей ее течения у каждого конкретного больного является залогом успешной терапии пациентов с заболеваниями кардиологического профиля.

В настоящем номере представлены сведения о различных аспектах структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, которые свойственны артериальной гипертензии. Рассматривается роль наследственных механизмов и возможность передачи из поколения в поколение нарушений, ведущих к повышению артериального давления. В ряде статей анализируется суточный профиль артериального давления в разных сосудах,

особенности жесткости и структурные изменения магистральных артерий при артериальной гипертензии, во время беременности и после родов. Представлены данные об эндокринных нарушениях, характеристики маркеров митохондриальной и эндотелиальной дисфункций, способствующих развитию заболеваний кардиологического профиля, а также о распространенности метаболического синдрома в некоторых регионах Российской Федерации.

Надеюсь, что ознакомление с представленными работами будет интересно и полезно читателям журнала.

С уважением,

заместитель главного редактора,
д. м. н., профессор
В. А. Цырлин

Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек

**В. А. Цырлин^{1,2,3}, Н. В. Кузьменко^{1,2},
М. Г. Плисс^{1,2}, Н. С. Рубанова^{1,2}**

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

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Цырлин Виталий Александрович,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: tsyrilin@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
05.12.15 и принята к печати 10.12.15.*

Резюме

Цель настоящей работы — определить роль симпатической нервной системы в возникновении вазоренальной артериальной гипертензии. Материалы и методы. Вазоренальная гипертензия создавалась клипированием почечной артерии у крыс линии Wistar в модели «две почки — один зажим». Результаты. Только у 38% крыс наложение зажима на левую почечную артерию вызывало стойкое повышение артериального давления. Предварительная денервация левой почки не препятствовала развитию вазоренальной гипертензии, однако последующее перерезание правого почечного нерва приводит к снижению АД у крыс с развившейся вазоренальной гипертензией. Выводы. Высказывается предположение, что в генезе вазоренальной гипертензии участвуют разные механизмы, и изменение активности симпатической нервной системы является одним из факторов, способствующих повышению АД при афферентации из ишемизированной почки.

Ключевые слова: артериальное давление, почечная артерия, симпатические нервы, артериальная гипертензия

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):552–558. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558.

Renovascular hypertension in kidney denervation

V. A. Tsyrlin^{1,2,3}, N. V. Kuzmenko^{1,2},
M. G. Pliss^{1,2}, N. S. Rubanova^{1,2}

¹ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vitaliy A. Tsyrlin,
V. A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: tsyrlin@almazovcentre.ru

Received 5 December 2015;
accepted 10 December 2015.

Abstract

Objective. To determine the role of the sympathetic nervous system in the genesis of vasorenal hypertension.

Design and methods. In Wistar rats renovascular hypertension was created by renal artery (RA) clipping in the model of “two kidneys — one clip”. **Results.** A stable blood pressure (BP) increase was observed only in 38% of rats with clipped left RA. Preceding left kidney denervation did not prevent hypertension development, but successive transection of right renal nerve led to the decrease of BP in rats with vasorenal hypertension. **Conclusions.** Based on our experiments, we suggest that different mechanisms are involved in the genesis of vasorenal hypertension, and changes in the activity of the sympathetic nervous system are important factors contributing to the BP increase as a result of afferent signals from ischemic kidneys.

Key words: blood pressure, renal artery, sympathetic nerves, arterial hypertension

For citation: Tsyrlin VF, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS. Renovascular hypertension in kidney denervation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;2(6):552–558. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558.

Введение

Механизм повышения артериального давления (АД) при сужении почечной артерии в модели «две почки — один зажим» обсуждается длительное время. Известно, что гипоксия почки приводит к длительному увеличению в крови концентрации ангиотензина II, который способен не только сужать резистивные сосуды, но и активировать соответствующие структуры центральной нервной системы. Именно поэтому высказываются предположения, что увеличение концентрации ангиотензина II и является причиной вазоренальной гипертензии [1]. Однако ангиотензин II не только вызывает симпатозовбуждающий эффект, активируя через АТ1 рецепторы глутаматергические нейроны, но и способен снижать активность симпатической нервной системы и АД у бодрствующих крыс [2, 3].

Показано, что при пережатии почечной артерии (ПА) в модели «2 почки — 1 зажим» нарушаются

ингибиторные реноренальные рефлекторные реакции на стимуляцию механо- и хеморецепторов почек, причем этот процесс происходит как в почке с пережатой артерией, так и в интактной почке [4, 5]. Нарушение реноренальных рефлексов приводит к увеличению активности симпатической нервной системы, которое может являться важным патогенетическим фактором развития артериальной гипертензии [6–8]. Для подтверждения этого положения проведены многочисленные эксперименты по денервации только клипированной, только неклипированной или обеих почек на модели вазоренальной гипертензии. Результаты этих экспериментов достаточно противоречивы [5, 9]. При этом показано, что предотвращение развития гипертензии при денервации почек обусловлено перерезкой не симпатических нервов почки, а связей почки с центральной нервной системой, а ряд афферентных волокон почечного нерва непосредственно проецируется

в продолговатый мозг и гипоталамус [10]. Известно, что перерезка задних корешков на уровне Th₈-L₂ или деафферентация ишемизированной почки уменьшает риск (или предотвращает) развития артериальной гипертензии [11].

Ранее нами было показано, что вазоренальная гипертензия в модели «две почки — один зажим» наблюдается только у крыс с низкой исходной величиной артериального барорецепторного рефлекса, а у крыс с нарушенным механорецепторным рефлексом наложение зажима на ПА всегда вызывает повышение АД в течение длительного времени [12]. Возможно, что одним из факторов, обеспечивающих функциональную значимость длительной афферентации из ишемизированной почки в повышении активности симпатической нервной системы, и является состояние артериального барорецепторного рефлекса, определяющего в определенной степени состояние нейрогенного сосудистого тонуса.

Цель настоящего исследования — изучение связи между активностью симпатической нервной системы и динамикой АД при клипировании ПА.

Материалы и методы

Эксперименты были поставлены на лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г (всего было использовано 55 крыс). Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010 г.).

Опыты проводились на модели «две почки — один зажим». Контрольной служила группа ложнооперированных крыс (8 животных). Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз — оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривентриально и ингаляция севофлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, и на нее накладывался зажим, оставляющий просвет артерии диаметром 0,30 мм (Kent Scientific Corporation). Рана обрабатывалась порошком бициллина-5 (ОАО «Синтез», Россия) и послойно зашивалась. Ложнооперативное вмешательство проводилось аналогично, но без постановки зажима.

Контроль за развитием гипертензии у бодрствующих животных проводился каждую неделю в течение

двух месяцев с использованием компьютерной программы Chart на NIBP-системе неинвазивного измерения кровяного давления («ADInstruments»), включающей ML125 NIBP-контроллер, MLT125R-датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Данная система позволяет регистрировать систолическое АД на хвостовой артерии крысы и межсистоличный интервал (МСИ).

В отдельной группе наблюдений (8 животных) крысам проводилась денервация левой почки, на артерию которой затем накладывался зажим по описанной выше методике. Процедура денервации и клипирования почечной артерии осуществлялась под комбинированным наркозом (оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривентриально и ингаляция севофлурана). Почка декапсулировалась, почечные нервы разрушались обработкой сосудистого пучка почки насыщенным раствором фенола (600 мг фенола на 10 мл физиологического раствора), сразу же после этого на артерию денервированной почки накладывался зажим. Нервы второй почки оставались интактными.

Через 8 недель после наложения зажима на ПА и наблюдения за динамикой АД крысы с денервированной левой почкой, у которых развивалась артериальная гипертензия, повторно оперировались, и этим животным проводилась денервация правой почки, на артерию которой зажим не накладывался, и повторная денервация левой почки. После этого еще в течение 6 недель осуществлялся контроль за изменением АД.

Через 8 недель после наложения зажима на ПА крыс с интактными почечными нервами отбирались животные, у которых за этот период не развивалась вазоренальная гипертензия (24 крысы). У 8 крыс из этой группы осуществлялась двусторонняя денервация основных барорецепторных зон по следующей методике: под комбинированным наркозом (эмульсия пропафола 100 мг/кг внутривентриально и ингаляция севофлурана) аортальные барорецепторы денервировались пересечением шейного симпатического ствола на уровне C₂ и аортального нерва на уровне C₃, каротидные барорецепторы денервировались обработкой бифуркации сонной артерии насыщенным раствором фенола (600 мг фенола на 10 мл физиологического раствора). Затем у этих крыс в течение 8 недель (1 раз в неделю) осуществлялось неинвазивное измерение АД и МСИ.

Результаты измерений, обработанные программой «Excel», представлены в виде «среднее значение ± среднее отклонение». Сравнение средних значений проводилось по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Исходное АД, измеренное у 39 подопытных крыс перед наложением зажима на левую ПА, составляло 125 ± 8 мм рт. ст. (в контрольной группе — 130 ± 4 мм рт. ст.). Вазоренальная гипертензия через 1–3 недели после клипирования артерии развилась только у 15 крыс, и величина АД у этих животных через 8 недель после наложения зажима составила 172 ± 25 мм рт. ст. Таким образом, вероятность развития артериальной гипертензии у крыс после сужения ПА составила 38%.

В серии экспериментов, в которых крысам до наложения зажима на ПА производилась денервация левой почки (8 крыс), вазоренальная гипертензия развивалась в течение 2–4 недель у 6 животных. Таким образом, хотя вазоренальная гипертензия у этих крыс и развивалась относительно более медленно, чем у крыс с интактными почечными нервами (рис. 1), она возникает в 75% случаев. К 8-й неделе после наложения зажима АД у этих крыс достигло тех же значений, что и у животных с иннервируемыми почками (рис. 1).

У крыс с интактными почечными нервами, у которых впоследствии развилась гипертензия, через 1 неделю после наложения зажима на левую ПА начиналось развиваться незначительное урежение ритма сердца. Ко 2-й неделе после наложения зажима величина МСИ была больше, чем в контроле (табл.). Эта величина МСИ у крыс с гипертензией и интактными почечными нервами практически сохранялась все время наблюдения. У крыс с зажимом на ПА, у которых артериальная гипертензия не развивалась, величина МСИ в течение 8 недель наблюдения не отличалась от контрольных значений.

Денервация второй почки, проведенная гипертензивным крысам с денервированной почкой через 8 недель после наложения зажима на ПА, вызывала снижение или полную нормализацию уровня АД (до $119,4 \pm 6,2$ мм рт. ст.) (рис. 2).

У 8 крыс, у которых пережатие ПА не привело к развитию артериальной гипертензии, через восемь недель после клипирования артерии была проведена двусторонняя денервация основных механорецепторных зон. Через 1 неделю после бароденервации не отмечалось существенного повышения АД, которое составило 129 ± 8 мм рт. ст. К концу наблюдений (16-я неделя после наложения зажима на левую ПА, 8-я — после бароденервации) АД было 120 ± 11 мм рт. ст., что существенно не отличалось от его исходного значения.

Обсуждение

Проведенные эксперименты подтвердили наши ранние наблюдения [12] о том, что сужение ПА

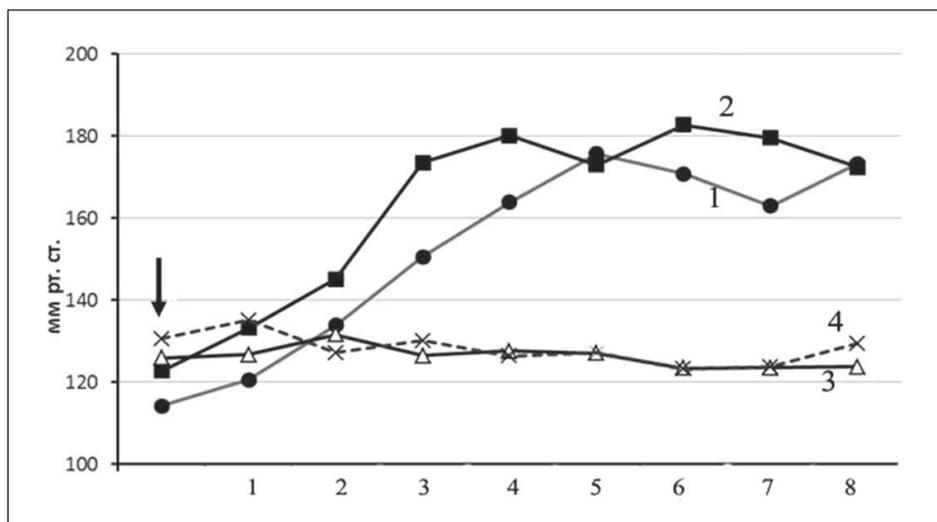
Таблица

ДИНАМИКА МЕЖСИСТОЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА У КРЫС ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЗАЖИМА НА ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ

Группы	Исходные значения	Недели после наложения зажима							
		M ± m (мс)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Крысы с гипертензией и иннервируемой почкой (n = 15)	149,6 ± 7,0	153,2 ± 11,0	*157,5 ± 9,6	151,9 ± 9,9	155,6 ± 10,4	162,0 ± 10,8	162,3 ± 12,1	*154,2 ± 11,2	156,8 ± 10,2
Крысы с иннервируемой почкой без гипертензии (n = 24)	149,0 ± 10,1	152,8 ± 10,2	159,1 ± 10,5	160,3 ± 9,3	162,5 ± 9,5	163,4 ± 11,6	161,3 ± 8,8	162,2 ± 8,4	162,2 ± 8,4
Крысы с гипертензией и денервированной почкой (n = 6)	140,5 ± 6,9	147,3 ± 4,4	160,6 ± 14,6	152,2 ± 10,3	154,6 ± 11,6	*141,2 ± 11,2	*155,0 ± 5,7	178,7 ± 14,4	178,7 ± 14,4
Контроль (n = 8)	145,0 ± 7,3	143,5 ± 10,4	145,7 ± 8,6	156,4 ± 11,5	152,0 ± 10,1	154,9 ± 12,7	165,4 ± 11,9	168,3 ± 9,5	166,2 ± 9,5

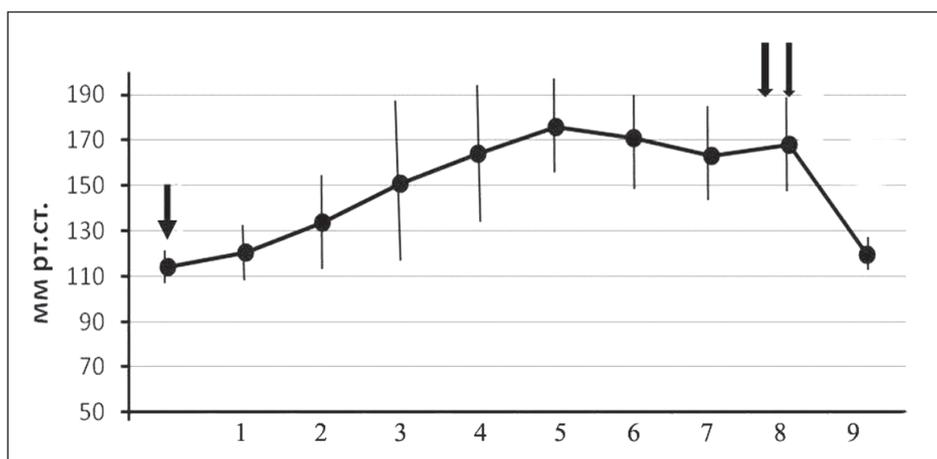
Примечание: * — p < 0,05 относительно контроля.

Рисунок 1. Динамика артериального давления после наложения зажима на левую почечную артерию крысам с интактными почечными нервами и с денервированной почкой



Примечание: ось абсцисс — время после пережатия артерии (недели); ось ординат — систолическое артериальное давление; 1 — крысы с вазоренальной гипертензией, у которых перед наложением зажима на почечную артерию была проведена денервация почки; 2 — крысы с вазоренальной гипертензией с интактными почечными нервами; 3 — крысы с интактными почечными нервами, у которых после наложения зажима на почечную артерию гипертензия не развилась; 4 — контроль; стрелка — наложение зажима на левую почечную артерию.

Рисунок 2. Динамика артериального давления после пережатия левой почечной артерии у крыс с денервированной почкой и последующей денервацией правой почки



Примечание: ось абсцисс — время после пережатия артерии (недели); ось ординат — систолическое артериальное давление; стрелка — момент денервации левой почки и наложения зажима на артерию; двойная стрелка — денервация правой почки.

в модели «две почки — один зажим» не у всех крыс вызывает развитие артериальной гипертензии. Для ответа на вопрос о том, чем обусловлен этот феномен и какие факторы должны обеспечить длительный подъем АД при ишемии почки, необходимо определить ведущие механизмы вазоренальной гипертензии.

Как установлено, при клипировании ПА усиливается афферентная активность в ипсилатеральном почечном нерве. Считается, что именно это усиление приводит к увеличению активности

симпатической нервной системы, обеспечивающей длительное повышение АД, так как деструкция афферентных связей почки с центральной нервной системой препятствует развитию почечной или вазоренальной гипертензии [11].

Хотя у крыс с вазоренальной гипертензией эфферентная активность в симпатических нервах усилена [12], вопрос о том, через какое время после пережатия ПА возникает это усиление и как оно связано с уровнем АД, остается открытым. Поэтому в настоящей работе нами был использован ме-

тод денервации почки наряду с нарушением ее кровотока. Если усиление активности симпатической нервной системы обеспечивается афферентацией от почки с пережатой артерией, то ее предварительная денервация должна была предотвратить усиление этой активности и развитие артериальной гипертензии. Однако, как показали проведенные исследования, у большинства крыс денервация одной почки не предотвращала развития артериальной гипертензии. Хотя вазоренальная гипертензия у этих крыс и развивалась относительно более медленно, чем у крыс с интактными почечными нервами (рис. 1), она возникает в 75% случаев. Исходя из этих данных, активность симпатической нервной системы у крыс с пережатой ПА и денервированной почкой не отличается от контрольных значений. Эти данные соответствуют и литературным наблюдениям о том, что денервация почки при наложении зажима на ее артерию не всегда предотвращает подъем АД, несмотря на усиление натрийуреза почкой [5]. Однако, как показали наши наблюдения и как свидетельствуют литературные данные, денервация обеих почек вызывает выраженный гипотензивный эффект у крыс с вазоренальной гипертензией [5, 13]. Отмечено также, что денервация даже одной почки, проведенная не сразу, а через 6 недель после наложения зажима на артерию этой почки, вызывает существенное уменьшение концентрации норадреналина в плазме крови и нормализует уровень АД [14].

Несомненно, гипотензивный эффект денервации зависит от того, полностью нарушена иннервация почек в результате оперативного вмешательства или нет. Известно [15], что почечные нервы крысы состоят преимущественно из немиелинизированных волокон с диаметром 0,5–0,7 микрон. Возможно, при денервации почечных нервов часть волокон может остаться неповрежденной. При этом снижение АД после денервации правой почки позволяет утверждать, что именно афферентация от почки определяет гипертензивный эффект клипирования ПА. В то же время состояние сердечно-сосудистой системы, когда усиление активности симпатической нервной системы не сопровождается повышением АД, описано в литературе. В частности, этот феномен зарегистрирован в работе Brody [16], когда через час после денервации артериальных барорецепторов АД сопротивление регионарных сосудов нормализовались, несмотря на повышенную электрическую активность почечного нерва. Сам автор объясняет этот феномен наличием в организме гипотетических механизмов компенсации артериальной гипертензии, проявляющихся несмотря на повышенную активность вазомоторных нейронов. В нашем исследовании денервация механорецепторных зон через 8 недель после клипирования ПА также не вызвала развития артериальной гипертензии.

Результаты проведенных наблюдений позволяют высказать предположение, что, хотя активность симпатической нервной системы и имеет значение в возникновении вазоренальной гипертензии, она не является единственной причиной длительного повышения АД при пережатии ПА. Что является дополнительным фактором этой гипертензии в настоящее время — окончательно не установлено. Известно только [1], что повышение АД (вторая фаза вазоренальной гипертензии по терминологии авторов в течение недель после клипирования артерии) не сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в крови.

Явление адаптации висцеральных органов к длительному раздражению афферентных систем является известным феноменом. На различных уровнях центральной нервной системы во всех случаях применение повторных стимулов с определенной частотой приводит к постепенному уменьшению специфических ответов. Если подвергать длительному непрерывному раздражению рецепторы какой-либо рефлексогенной зоны, возникшее повышенное АД возвращается к исходным величинам намного раньше, чем прекращается раздражение рецепторов [12]. Возникает естественный вопрос — как сочетается длительная афферентация из почки с адаптацией сердечно-сосудистой системы к афферентному раздражению в развитии вазоренальной гипертензии?

Как показали наши предыдущие исследования, вазоренальная гипертензия сопровождается выраженным снижением барорецепторного рефлекса [12]. Известно, что через короткий промежуток времени после денервации механорецепторных зон крупных сосудов нормализуется АД и восстанавливается исходная активность симпатической нервной системы [17].

Между исходной величиной артериального барорецепторного рефлекса и степенью повышения АД после клипирования почечной артерии отмечается обратная корреляция [12]. В группе крыс с денервированными барорецепторными зонами уже через 1 неделю после стеноза ПА вазоренальная гипертензия развивалась у 100% животных, тогда как в группе крыс с интактными барорецепторными зонами наложение зажима на ПА вызывало развитие вазоренальной гипертензии не у всех животных. Эти наблюдения позволяют высказать предположение, что в адаптации висцеральных систем при длительной афферентации принимают участие барорецепторные рефлексы и их ослабле-

ние (факторами, обеспечивающими повышение АД при пережатии ПА, или деструкцией синокаротидно-аортальных зон) приводит к нарушению этой адаптации. Необходимо при этом отметить, что если денервация барорецепторных зон проведена крысам с нормальным уровнем АД через 8 недель после стеноза ПА, то она не приводит к развитию гипертензии. Вероятно, отсутствие длительного подъема АД после деафферентации механорецепторных зон через 8 недель после пережатия ПА свидетельствует о том, что адаптация системы кровообращения к афферентации уже произошла, и бароденервация в этих условиях не изменяет этого процесса.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Robertson JL, Morton JJ, Tillman DM, Lever AF. The pathophysiology of renovascular hypertension. *J Hypertens.* 1986;4 (suppl. 4): S95-S103.
2. Dupont AG, Brouwers S. Btains angiotensin peptides regulate sympathetic tone and blood pressure. *J Hypertens.* 2010;28 (8):1599–1610.
3. Gao J, Zhang H, Le KD, Chao J, Gao L. Activation of central angiotensin type 2 receptors suppresses norepinephrine excretion and blood pressure in conscious rats. *Am J Hypertens.* 2011;24 (6):724–730.
4. Stella A, Golin R, Genovesi S, Zanchetti A. Renal reflexes in the regulation of blood pressure and sodium excretion. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65(8):1536–1539.
5. Kopp UC, Buckley-Bleiler RL. Impaired renorenal reflexes in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension.* 1989;14(4):445–452.
6. Katholi RE, Winternitz SR, Oparil S. Role of the renal nerves in the pathogenesis of one-kidney renal hypertension in the rat. *Hypertension.* 1981;3(4):404–409.
7. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int.* 1986;30(3):437–452.
8. 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(5–6):384–393.
9. Wagner C, Hinder M, Krämer BK, Kurtz A. Role of renal nerves in the stimulation of the renin system by reduced renal arterial pressure. *Hypertension.* 1999;34(5):1101–1105.
10. Winternitz SR, Katholi RE, Oparil S. Decrease in hypothalamic norepinephrine content following renal denervation in the one-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rat. *Hypertension.* 1982;4(3):369–373.
11. Wyss JM, Aboukarsh N, Oparil S. Sensory denervations of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat. *Am J Physiol.* 1986;250(1 Pt 2):H82–H86.
12. Tsyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of renovascular hypertension. *PLoS One.* 2013;8(6): e64788. doi: 10.1371/journal.pone.0064788

13. Kalaitzis C, Touloupidis S, Bantis E, Patris E, Triantafyllidis A. Effects of renal denervation of the contralateral kidney on blood pressure and sodium and eicosanoid excretion in the chronic phase of two-kidney, one-clip renovascular hypertension in rats. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(1):15–20.
14. Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension.* 1982;4(3):166–174.
15. Sato KL, doCarmo JM, Fazan VP. Ultrastructural anatomy of the renal nerves in rats. *Drain Res.* 2006;1119(1):94–100.
16. Brody MJ. New developments in our knowledge of blood pressure regulation. *Fed Proc.* 1981;40(8):2257–2261.
17. Cowley AW, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circul Res.* 1973;32(5):564–577.
18. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Ombroni S, Ferrari AU, Ramirez AJ et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol.* 1991;261(6 Pt 2):1811–1818.

Информация об авторах:

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, профессор кафедры фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета;

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

Плисс Михаил Геневич — 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, младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

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;

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.

Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений

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:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
22.11.15 и принята к печати 10.12.15.*

Резюме

Переворотом в современной медицине стало понимание роли эпигенетической регуляции и возможности передачи из поколения в поколение эпигенетических изменений, которые опосредованы образом жизни и влиянием окружающей среды. Изучение данных механизмов открыло новые перспективы понимания происхождения целого ряда неинфекционных хронических заболеваний, таких как патология опорно-двигательного аппарата, аутоиммунные заболевания, опухоли, психические расстройства, нейродегенеративные заболевания; впоследствии была показана роль эпигенетических изменений в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета. В настоящее время определены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции и разрабатываются подходы воздействия на специфические мишени различных эпигенетических компонентов. В представленном обзоре приводятся данные о молекулах, которые уже находятся в стадии клинического изучения и даже одобрены к применению. Исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний находятся в стадии активного изучения и ранних разработок. Эпигенетические механизмы ответственны не только за развитие и дифференцировку сердечно-сосудистых событий, формирование патологий, но и за регенераторный потенциал органов и тканей при их повреждении, за поддержание плюрипотентности и самообновление клеточных популяций. Накопление новых данных поможет сформировать новые концепции развития заболеваний и создать новые инструменты их профилактики и лечения.

Ключевые слова: эпигенетика, патогенез, сердечно-сосудистые заболевания, экспрессия генов, дезоксирибонуклеиновая кислота, рибонуклеиновая кислота, обзор

Для цитирования: Конради А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):559–566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.

Epigenetic mechanisms in hypertension and its complications

A. O. Konradi

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

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

Received 22 November 2015;
accepted 10 December 2015.

Abstract

The discovery of the epigenetic regulation and the existence of trans-generation transfer of epigenetic changes became a revolutionary finding in modern medicine. These changes are mediated by environmental factors and lifestyle. The understanding of the underlying mechanisms elucidated pathogenesis of some non-infectious chronic pathologies including the diseases of musculoskeletal system, autoimmune diseases, tumors, psychiatric disorders, neurodegenerative disorders. Later, the epigenetic mechanisms were shown to play role in the development of cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Nowadays the main, fundamental mechanisms of epigenetic regulation are established, and potential therapeutic approaches targeted at various epigenetic components are under development. This paper reviews different molecules that are studied and are approved. The studies in cardiovascular diseases are ongoing. Epigenetic mechanisms are involved in development of cardiovascular events, and other pathologies, as well as in regeneration of damaged organs and tissues, in the maintenance of pluripotent and regenerative characteristics of cell populations. Collected data will help to understand disease pathogenesis and to develop new prevention and treatment approaches.

Key words: epigenetics, pathogenesis, cardiovascular diseases, gene expression, deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid, review

For citation: Konradi AO. Epigenetic mechanisms in hypertension and its complications. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):559-566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.

Введение

Одной из самых революционных идей в современной медицине стало понимание роли эпигенетической регуляции и возможности передачи из поколения в поколение эпигенетических изменений, которые опосредованы образом жизни и влиянием окружающей среды [1]. Изучение данных механизмов открыло новые перспективы понимания происхождения целого ряда неинфекционных хронических заболеваний, таких как патология опорно-двигательного аппарата, аутоиммунные заболевания, опухоли, психические расстройства, нейродегенеративные заболевания. В последние годы показана роль эпигенетических изменений

в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [2-3]. Развитие данного направления исследований создает предпосылки к созданию принципиально новых подходов к их профилактике и лечению, которые воздействуют на эпигенетические факторы; в том числе одно из направлений персонифицированной медицины также сосредоточено на поиске индивидуальных эпигенетических механизмов патологий [4]. Согласно определению, под эпигенетической модификацией (регуляцией) понимают изменения экспрессии генов, которые не связаны с первичной структурой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [2]. Такие изменения закрепляются в тканях и в организме

в результате множественного клеточного деления, а также могут передаваться через поколения благодаря изменениям в половых клетках. Эпигенетические механизмы являются основой дифференцировки клеток из клеток-предшественников и поддержания их памяти и дифференцировочного статуса в популяции клеток. Наиболее выражены данные изменения во внутриутробном периоде и периоде раннего детства, но даже у взрослого организма эпигенетические влияния окружающей среды могут играть ключевую роль в сроках реализации генетической предрасположенности к хроническим неинфекционным заболеваниям. К основным факторам, которые вызывают подобные изменения, относят внутриутробные условия развития, питание и другие воздействия окружающей среды, интоксикации, старение, физическую активность и другое.

Среди всех эпигенетических механизмов наиболее значимыми и изученными в настоящее время считаются три: метилирование ДНК, модификация гистонов и транскрипция некодирующих последовательностей рибонуклеиновой кислоты (РНК), в частности микро-РНК [5]. Эпигенетическая регуляция стала сегодня одним из самых бурно развивающихся научных направлений, в том числе включающим два таких крупных международных исследовательских проекта, как Human Epigenome Project International и Human Epigenome Consortium [6–7].

За последние три десятка лет совершен серьезный прорыв в изучении генетики эссенциальной гипертензии. Однако стандартный подход, основанный на изучении последовательности нуклеотидов ядерной ДНК, может лишь частично объяснять вовлеченность генома человека в регуляцию уровня артериального давления. Сегодня стало очевидно, что не меньшее, а возможно, и большее значение имеют эпигенетические механизмы, которые, несмотря на их наследуемую природу, могут быть модифицированы под воздействием окружающей среды и образа жизни [8–9].

Метилирование ДНК

Одним из важнейших механизмов эпигенетической регуляции, в том числе процессов развития заболеваний, является метилирование ДНК. Метилирование отвечает не только за регуляцию экспрессии генов, но также и за инактивацию X-хромосомы, импринтинг и организацию хроматина. Собственно, под метилированием (присоединением метильной СР3-группы к цитозину в позиции С5) относят большей частью процессы метилирования островков CpG в промоторной области генов, в которых

имеется множество данных динуклеотидных последовательностей: цитозин и следующий за ним гуанин. Ферментом, отвечающим за метилирование, является семейство ДНК-метилтрансфераз, которое включает 5 классов со своими энзиматическими и физиологическими функциями. Возможно метилирование цитозина и в других областях, что также сказывается на экспрессии генов, особенно в эмбриональных клетках.

Примерно 40% генов содержат CpG островки, а около 70% этих островков в геноме человека метилированы [10]. При этом 5-метилцитозин составляет только 2–5% всего цитозина в геноме млекопитающих.

Гиперметилирование, как правило, сопровождается снижением экспрессии гена, гипометилирование — повышением экспрессии. Присутствие метильной группы вызывает подавление транскрипции за счет связывания транскрипционных факторов. По закону парных азотистых оснований при репликации ДНК метилирование сохраняется, поэтому оно представляет собой самый стабильный вариант эпигенетических изменений. Механизм деметилирования намного менее изучен, хотя его роль в происхождении многих заболеваний очевидна. Так, почти полное деметилирование, таргетное или тотальное, наблюдается при некоторых видах опухолей и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Не исключено, что деметилирование может быть связано с ингибированием ДНК-метилтрансфераз. Возможно также окисление метильной группы до гидроксиметильной и дезаминирование [11].

Количество доступных метильных групп зависит от количества аденозилметионина, универсального донора данных групп. Поэтому процесс метилирования зависит от количества фолатов в организме, что определяет сильную связь между метилированием и нутритивными факторами, в частности, поступлением фолиевой кислоты [12]. Именно этим обусловлен целый ряд патологий, связанных с дефицитом фолатов в организме беременных.

На сегодняшний день роль метилирования ДНК при артериальной гипертензии (АГ) изучалась лишь в небольшом числе исследований. Следует отметить, что имеется два принципиально отличных подхода — изучение глобального метилирования генома, что достигается использованием секвенирования нового поколения, а также таргетное метилирование конкретных генов (их промоторов), в том числе в конкретных типах клеток.

Что касается глобального метилирования, то сегодня показано, что содержание метилированных островков ДНК, выделенной из периферических

моноклеарных клеток больных АГ, снижено по сравнению с контрольной группой [13]. Эти данные могут свидетельствовать о пригодности для анализа уровня метилирования ДНК, полученной из периферической крови, в том числе для анализа индивидуального риска. Наиболее вероятно, изучаемое таким образом метилирование касается всего организма и может быть оценено по ДНК периферических лимфоцитов [14]. Пока большинство данных по таргетной эпигенетической регуляции происходят из экспериментальных работ, потому что изменения, как правило, тканеспецифичны, и получение необходимого материала от человека затруднено. По периферической крови можно судить лишь о глобальном метилировании генома.

Помимо метилирования, немаловажным вариантом регуляции экспрессии является гидроксиметилирование ДНК (5hmCyt) [15, 16]. V. Valinluck и соавторы (2005) показали, что 5hmCyt в островках CpG ингибирует метил-CpG-связывающий белок второго типа, который является репрессором транскрипции [17]. Конкретная роль данного процесса в патологии человека пока неясна, но в эксперименте показано, что у Dahl сольчувствительных крыс высокий уровень гидроксиметилирования был связан с повышением уровня экспрессии ряда агентов [18].

В таблице приведены основные исследования, изучающие роль эпигенетических маркеров при АГ.

Одно из ведущих направлений исследований влияния метилирования при АГ — минералкортикоидный рецептор и ферментативный каскад биосинтеза стероидов. Хорошо известна генетически обусловленная гипертензия при синдроме неадекватной секреции минералкортикоидов [19]. В эксперименте на модели внутриутробной задержки развития плода было показано увеличение метилирования промотора гена HSD11B2 [20]. Повышение метилирования промотора данного гена было обнаружено также в плаценте человека при синдроме задержки внутриутробного развития [21]. Метилирование промотора HSD11B2 тесно связано с функцией данного фермента.

Вторым ведущим кандидатом при АГ являлся ионный транспорт и уровень метилирования кодирующих его генов. Недавно группой H.A. Lee с соавторами (2010) был проведен анализ метилирования промоторной области Na⁺/K⁺/2Cl⁻ котранспортера 1 (NKCC1), гена, который кодирует переносчик натрия, калия и хлоридов через клеточную мембрану [22, 23]. Было показано, что экспрессия гена повышена у спонтанно гипертензивных крыс, что связано с гиперметилированием его промотора

[32], а в дальнейшем было показано, что повышение экспрессии этого гена также моделируется при становлении АГ после рождения [24]. Что касается исследований на геноме человека, то группой Riviere G. (2011) была показана регуляция экспрессии гена ангиотензинпревращающего фермента в соматических клетках за счет метилирования его промотора [25].

Еще одно важное исследование на культуре клеток человека, полученной из коркового слоя надпочечников, показало, что имеется снижение метилирования под воздействием интерлейкина-6, — белка, который регулирует экспрессию ангиотензиногена [26]. При этом деметилирование приводило к активации промотора гена ангиотензиногена. На крысиной модели показано, что высокое потребление соли уменьшает метилирование ДНК висцеральной жировой ткани. Высокий уровень альдостерона и потребление соли выступают как стимулы к гиперэкспрессии адренокортикотропного гормона [26]. Альдостерон действует на эпигенетическом уровне, изменяя экспрессию эпителиального натриевого канала (альфа субъединицы) [27]. Метилирование промотора такого известного гена, как альфа-аддуцин (ADD1), также связано с риском развития АГ [28]. Снижение метилирования ассоциировано с повышением риска АГ, конкретные сайты метилирования связаны с модулированием эффекта у женщин.

Интересные данные были получены в отношении гестационной гипертензии. Оказалось, что гипоксия приводит к изменению метилирования генов эстрогенного рецептора [29].

Модификация гистонов

Единицей организации хроматина является нуклеосома, в которой ДНК накручена на ядерные гистоны H2-A, H2-B, H3 и H4. Модификация гистонов представляет собой посттрансляционные изменения белков гистонов, которые ведут к изменению структуры хроматина и снижению или повышению экспрессии генов. Модификация гистонов также зависит от таких ферментативных процессов, происходящих в ядерных белках, как метилирование аргинина, ацетилирование лизина, фосфорилирование треонина и серина, а также убиквитинизация. В настоящее время целый ряд заболеваний, среди которых болезнь Паркинсона, бесспорно связан с убиквитинизацией белка гистонов. Недавно сформулирована гипотеза «гистонового кода», согласно которой определенные изменения гистоновых белков и их определенные комбинации сопровождаются специфическими изменениями структур хроматина и транскрипционного потенциала [4].

Наиболее очевидным примером стимулирования транскрипции является ацетилирование лизина, ведущее к укорочению хвостов гистонов H3 и H4. Деацетилирование гистонов, напротив, ассоциировано с гиперметилированием ДНК и инактивацией хроматина. Другим важным механизмом является метилирование лизина в гистонах, но в данном случае структура хроматина меняется в зависимости от локализации данного процесса [2]. Целый ряд хронических заболеваний нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, задержка умственного развития, синдром Ангельмана, связан с убиквитинизацией гистонов [5].

В таблице приведены также имеющиеся данные о роли модификации гистонов при АГ. Одним из примеров подобных эффектов при АГ является ассоциация сольчувствительности с киназой WNK4, серин-тирозиновой киназой, которая подавляет активность тиазидчувствительного натрий-хлоридного котранспортера. В обычных условиях эта киназа тормозит реабсорбцию натрия и способствует поддержанию нормального артериального давления [30]. Эпигенетические изменения в виде активации деацетилазы приводят к изменению третьего и четвертого гистонов и снижению сродства бета-адренэргического рецептора к промотору гена данной киназы [31–34].

На мышцах было показано, что дефицит лизинспецифичной деметилазы приводит к АГ [35]. LSD1 вызывает деметилирование гистона H3 в позиции лизина 4 (H3K4) или H3K9 и нарушает транскрипцию генов. При высокосолевого диете дефицит LSD1 сопровождается АГ и снижением способности сосудов к релаксации. При задержке внутриутробного развития у крыс наблюдается модификация гистона H3K36, что снижает транскрипционную активность. Это говорит о том, что модификация гистонов может иметь отношение также и к внутриутробному программированию. Следует отметить, что изменения гистонов не очень стабильны, поэтому их диагностическое и прогностическое значение при АГ не совсем понятно, кроме того, детекция этих изменений предполагает использование антител, что имеет свои технические трудности и не всегда воспроизводимо.

Некодирующие РНК как эпигенетический механизм регуляции

Длинные некодирующие молекулы РНК могут вызывать сайленсинг генов также за счет изменения структуры хроматина путем создания ремоделирующих комплексов. РНК также могут связываться со специальными комплексами и ингибировать транскрипцию в промоторной зоне. Эти механизмы

играют ключевую роль в процессе развития сердца [2]. Более интересна и многообразна роль мелких молекул РНК, таких как микро-РНК в регуляции экспрессии генов. Связывание этих молекул с рядом специфических белковых комплексов ведет к запуску всё тех же механизмов модификации гистонов (в основном деацетилирования и метилирования) и метилирования ДНК. Микро-РНК могут модулировать экспрессию генов за счет даун-регуляции трансляции матричной РНК через ингибирование посттранскрипционных событий, деградацию транскрипта либо за счет прямого ингибирования трансляции. Сегодня описаны уже более 1000 различных микро-РНК с доказанными регуляторными функциями, среди которых наиболее важными при сердечно-сосудистой патологии считаются miR-17, miR-92a, и miR-126, которые экспрессируются в эндотелиальных клетках, miR-145 — в гладкомышечных и miR-133 и miR-208a — в кардиомиоцитах [36]. Дальнейшее понимание функции этих молекул будет определять перспективы профилактики и лечения атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний на ближайшие годы. При этом создание молекул, ингибирующих или активирующих свойства микро-РНК, пока находится в стадии ранних разработок.

Помимо разработки специфических антагонистов данных молекул на основе антисенс-терапии (антисмысловой терапии) или антагомиров, которые уже активно тестируются в эксперименте и клинических исследованиях ранних фаз, следует отметить, что исследования последних лет показали, что классическая терапия сердечно-сосудистых заболеваний, включая назначение статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, оказывает влияние на функцию микро-РНК. В частности, такая микро-РНК, как miR146a/b, вовлеченная в процесс клинической манифестации атеросклероза, модулируется назначением статинов и блокадой ренин-ангиотензиновой системы [37].

В эксперименте показано, что гиперэкспрессия miR-23a, miR-23b, miR-24, miR-195 и miR-214 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [38]. При этом гиперэкспрессия miR-1 и miR-133, которые находятся в состоянии даун-регуляции при патологических состояниях, инициирует процесс гипертрофии миокарда, тогда как отсутствие miR-133 усиливает гипертрофию на моделях [38]. Также было показано, что miR133 функционирует как индуктор гипертрофии миокарда, и ингибирование ее эндогенного образования может иметь клинически благоприятный эффект. Трудность разработки препаратов, модулирующих активность микро-РНК, заключается в том, что каждая такая молекула уча-

ствуется в посттранскрипционной регуляции более 100 различных матричных РНК [4]. Поэтому любые попытки изменить количество синтезируемого белка, воздействуя на регуляторные микро-РНК, могут столкнуться с сопутствующим изменением экспрессии множества других генов. В связи с этим на данной стадии подобные разработки, как правило, касаются определенного типа клеток, и весьма перспективной считается разработка таргетной доставки антагомиров.

Одним из первых исследований, показавших возможную связь микро-РНК с АГ, стало исследование по miRNA-21, экспрессия которой регулируется ангиотензиногеном [39]. Позднее было показано, что miR-124 и miR-135a подавляют экспрессию гена минералкортикоидного рецептора MR NR3C2 96. Повышение уровня miR-320 и miR-26b и снижение miR21 наблюдаются у Dahl сольчувствительных крыс 98 в модели АГ, вызванной повышенным потреблением соли. Для miR-320 мишенью является ген инсулиноподобного фактора роста 1 [40].

Целый ряд микро-РНК задействован в процессах ремоделирования сосудистой стенки (miR-143, miR-145, miR-21, miR-133, и miR-1) 99. Что касается детекции микро-РНК в экстракте мононуклеаров крови, то для больных АГ показано снижение экспрессии miR-143, miR-145 и miR-133 и повышение экспрессии miR-21 и miR-1 [41].

Недавно еще одна микро-РНК — miR-181a — стала рассматриваться как потенциальный медиатор при АГ, так как было показано, что у больных АГ экспрессия этой микро-РНК в почке существенно снижена, что сопровождается большей экспрессией ренина [42]. Несколько микро-РНК связаны с метаболизмом кортизола и альдостерона в надпочечниках (табл.), так как имеется несколько мест связывания для них на генах ключевых ферментов стероидогенеза. Семейство miR-30 принимает участие в морфогенезе сердца и notch-сигналинге и может быть связано с повышением сосудистого сопротивления [43].

С учетом всей сложности метаболических путей, участвующих в регуляции артериального давления, сегодня очевидно, что целый ряд так называемых некодирующих РНК может быть вовлечен в эти процессы, способствуя развитию АГ.

lncRNAs

Современные исследования сосредоточены на еще одном новом регуляторе экспрессии генов — длинных некодирующих РНК (lncRNAs), которые имеют в составе более 200 оснований. Они представляют собой один из подклассов транскриптов, который образуется в ядре в существенно меньшем

количестве, чем участки генома, кодирующие белки. Эти молекулы принимают участие в многокомпонентной сети факторов, модулирующих транскрипционный статус хромосомы в целом. lncRNAs могут контролировать состояние хроматина и специфических хромосомных локусов [44]. Они также участвуют в модуляции трансляции, сплайсинге РНК и ее деградации [44]. Исследования роли данных молекул в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и разработка подходов к их регуляции в настоящее время только начались, наиболее перспективным направлением представляется изучение их роли в развитии сердечной недостаточности.

РНК-эпигенетика

Еще одним довольно новым механизмом эпигенетических влияний стала так называемая РНК-эпигенетика [4]. Транспортная и матричная РНК могут подвергаться метилированию во множестве позиций азотистых оснований, а также в самой рибозе, и этот процесс приводит к изменению их функции. Метилирование РНК отвечает за стабилизацию, усиление функции и контроль качества РНК. В ряде случаев метилирование приводит к изменениям четвертичной структуры и процессов распознавания молекул РНК. Изучение роли данного механизма в происхождении заболеваний в настоящее время находится в самом начале пути, но открывает совершенно новые перспективы для коррекции внутриклеточной регуляции патологических процессов.

Заключение

В настоящее время определены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции и разрабатываются подходы воздействия на специфические мишени различных эпигенетических компонентов — метилирование ДНК, модификацию гистонов и РНК-регуляцию. Некоторые молекулы уже находятся в стадии клинического изучения и даже одобрены к применению, прежде всего в онкологии [45, 46]. Исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний находятся в стадии активного изучения и ранних разработок, появляются новые игроки в данной сфере, в частности, так называемые медиаторы, представляющие собой многокомпонентные комплексы, которые регулируют транскрипцию, координируя связывания РНК-полимеразы с промоторами через специфические для конкретных генов активаторы или супрессоры. Именно эти комплексы недавно были показаны как эпигенетические регуляторы, модулирующие архитектуру хроматина. Эпигенетические механизмы ответственны не только за развитие и дифференци-

ровку сердечно-сосудистых событий, формирование патологий, но и за регенераторный потенциал органов и тканей при их повреждении, за поддержание плюрипотентности и самообновление клеточных популяций. Современные технологии, в частности, секвенирование нового поколения, дает нам возможность быстро получать информацию не только о строении генома, но и об эпигеноме, обеспечивая возможность роста исследований в области эпигенетики. Накопление новых данных поможет сформировать новые концепции развития заболеваний и создать новые инструменты их профилактики и лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *J Am Med Assoc.* 2008;299(11):1345–1350.
2. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *Mol Aspects Med.* 2013;34(4):883–901.
3. Birney E. Chromatin and heritability: how epigenetic studies can complement genetic approaches. *Trends Genet.* 2011;27(5):172–176.
4. Rasool M, Malik A, Naseer MI, Manan A, Ansari S, Begum I et al. The role of epigenetics in personalized medicine. *BMC Medica Genomics.* 2015;8(Suppl 1):S5.
5. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res.* 2012;110(3):483–495.
6. Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. *J Nutr.* 2002;132(8):2382S–2387S.
7. Liang M, Cowley AW Jr, Mattson DL, Kotchen TA, Liu Y. Epigenomics of hypertension. *Semin Nephrol.* 2013;33(4):392–9.
8. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature.* 1986;321(6067):209–213.
9. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science.* 2001;293(5532):1068–1070.
10. Baccarelli A, Rienstra M, Benjamin EJ. Cardiovascular epigenetics: basic concepts and results from animal and human studies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(6):567–573.
11. Smolarek I, Wyszko E, Barciszewska AM, Nowak S, Gawronska I, Jablecka A et al. Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension. *Med Sci Monit.* 2010;16(3):CR149–CR155.
12. Terry MB, Delgado-Cruzata L, Vin-Raviv N, Wu HC, Santella RM. DNA methylation in white blood cells: association with risk factors in epidemiologic studies. *Epigenetics.* 2011;6(7):828–837.
13. Branco MR, Ficz G, Reik W. Uncovering the role of 5-hydroxymethylcytosine in the epigenome. *Nat Rev Genet.* 2012;13(1):7–13.
14. Song CX, Yi C, He C. Mapping recently identified nucleotide variants in the genome and transcriptome. *Nat Biotechnol.* 2012;30(11):1107–1116.
15. Valinluck V, Tsai HH, Rogstad DK, Burdzy A, Bird A, Sowers LC. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits the binding of the methyl-CpG binding domain (MBD) of methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2). *Nucleic Acids Res.* 2004;32(14):4100–4108.
16. Liu Y, Liu P, Yang C, Cowley AW Jr, Liang M. Base-resolution maps of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine in Dahl S rats: effect of salt and genomic sequence. *Hypertension.* 2014;63(4):827–838.
17. Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, González A, Mosso LM, Lagos ET et al. Two homozygous mutations in the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2501–2507.
18. Baserga M, Kaur R, Hale MA et al. Fetal growth restriction alters transcription factor binding and epigenetic mechanisms of renal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in a sex-specific manner. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299:R334–342.
19. Stewart PM. Cortisol as a mineralocorticoid in human disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69(1–6):403–408.
20. Lee HA, Baek I, Seok YM, Yang E, Cho HM, Lee DY et al. Promoter hypomethylation upregulates Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(2):252–257.
21. Garg P, Martin CF, Elms SC, Gordon FJ, Wall SM, Garland CJ et al. Effect of the Na-K-2Cl cotransporter NKCC1 on systemic blood pressure and smooth muscle tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(5):H2100–2105.
22. Cho HM, Lee HA, Kim HY, Han HS, Kim IK. Expression of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 is epigenetically regulated during postnatal development of hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(12):1286–1293.
23. Riviere G, Lienhard D, Andrieu T, Vieau D, Frey BM, Frey FJ. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme by DNA methylation and histone acetylation. *Epigenetics.* 2011;6(4):478–489.
24. Wang F, Demura M, Cheng Y, Zhu A, Karashima S, Yoneda T et al. Dynamic CCAAT/enhancer binding protein-associated changes of DNA methylation in the angiotensinogen gene. *Hypertension.* 2014;63(2):281–288.
25. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation.* 2006;114(24):2572–2574.
26. Zhang LN, Liu PP, Wang L, Yuan F, Xu L, Xin Y et al. Lower ADD1 gene promoter DNA methylation increases the risk of essential hypertension. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e63455.
27. Dasgupta C, Chen M, Zhang H, Yang S, Zhang L. Chronic hypoxia during gestation causes epigenetic repression of the estrogen receptor-alpha gene in ovine uterine arteries via heightened promoter methylation. *Hypertension.* 2012;60(3):697–704.
28. Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, Kahle KT, Hoffmann KE, Toka HR et al. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet.* 2006;38(10):1124–1132.
29. Li C, Li Y, Li Y, Liu H, Sun Z, Lu J et al. Glucocorticoid repression of human with no lysine (K) kinase-4 gene expression is mediated by the negative response elements in the promoter. *J Mol Endocrinol.* 2008;40(1):3–12.
30. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1148–1155.
31. Abrahams JM, Lenart CJ, Tobias ME. Temporal variation of induction neurogenesis in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res.* 2009;31(5):528–533.
32. Akechi T, Momino K, Yamashita T, Fujita T, Hayashi H, Tsunoda N et al. Contribution of problem-solving skills to fear of recurrence in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):205–210.

35. Pojoga LH, Williams JS, Yao TM, Kumar A, Raffetto JD, do Nascimento GR et al. Histone demethylase LSD1 deficiency during high-salt diet is associated with enhanced vascular contraction, altered NO-cGMP relaxation pathway, and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5): H1862–871.
36. Dorn LE, Watson MA, Margulies KB, Dorn GW. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation*. 2009;119(9):1263–1271.
37. Shirodkar AV, Marsden PA. Epigenetics in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(3):209–215.
38. Sucharov C, Bristow MR, Port JD. MiRNA expression in the failing human heart: functional correlates. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):185–192.
39. Romero DG, Plonczynski MW, Carvajal CA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Microribonucleic acid-21 increases aldosterone secretion and proliferation in H295R human adrenocortical cells. *Endocrinology*. 2008;149(5):2477–2483.
40. Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nature reviews. Cardiology*. 2009;6(6):419–429.
41. Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, Parthenakis FI, Vardas PE. Differential expression of vascular smooth musclemodulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2013;28(8):510–516.
42. Marques FZ, Campain AE, Tomaszewski M, Zukowska-Szczechowska E, Yang YH, Charchar FJ et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension*. 2011;58(6):1093–1098.
43. Jiang Q, Lagos-Quintana M, Liu D, Shi Y, Helker C, Herzog W et al. miR-30a regulates endothelial tip cell formation and arteriolar branching. *Hypertension*. 2013;62(3):592–598.
44. Batista1 PJ, Chang HY. Long Noncoding RNAs. *Cell Address Codes Develop Dis Cell*. 2013;152(6):1298–1307.
45. Bannister AJ, Kouzarides T. Reversing histone methylation. *Nature*. 2005;436(7054):1103–1106.
46. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21(3):381–395.
47. Friso S, Pizzolo F, Choi SW, Guarini P, Castagna A, Ravagnani V et al. Epigenetic control of 11 betahydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):323–327.
48. Sober S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(1):727–732.
49. Di Castro S, Scarpino S, Marchitti S, Bianchi F, Stanzione R, Cotugno M et al. Differential modulation of uncoupling protein 2 in kidneys of stroke-prone spontaneously hypertensive rats under high-salt/low-potassium diet. *Hypertension*. 2013;61(2):534–541.
50. Ling S, Nanhwan M, Qian J, Kodakandla M, Castillo AC, Thomas B et al. Modulation of microRNAs in hypertension-induced arterial remodeling through the beta1 and beta3-adrenoreceptor pathways. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;65:127–136.
51. Jackson KL, Marques FZ, Watson AM, Palma-Rigo K, Nguyen-Huu TP, Morris BJ et al. A novel interaction between sympathetic overactivity and aberrant regulation of renin by miR-181a in BPH/2J genetically hypertensive mice. *Hypertension*. 2013;62(4):775–781.
52. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2007;81(2):405–413.
53. Robertson S, MacKenzie SM, Alvarez-Madrado S, Diver LA, Lin J, Stewart PM et al. MicroRNA-24 is a novel regulator of aldosterone and cortisol production in the human adrenal cortex. *Hypertension*. 2013;62(3):572–528.

Информация об авторе:

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

Author information:

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

Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторинговании у больных нелеченой артериальной гипертензией

Ю. В. Котовская, И. М. Семагина, Ж. Д. Кобалава

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Котовская Юлия Викторовна,
Городская клиническая больница № 64,
кафедра пропедевтики внутренних
болезней ФГБОУ ВПО «РУДН» Мин-
обрнауки России, ул. Вавилова, д. 61,
Москва, Россия, 117292.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

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

Резюме

Цель исследования — изучить и сопоставить суточные колебания параметров центральной пульсовой волны (ПВ) с показателями традиционного суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на плечевой артерии (ПА) в зависимости от суточного профиля в разных возрастных группах. **Материалы и методы.** СМАД выполняли с использованием системы VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород); результаты анализировались при наличии > 85 % успешных измерений. Прибор позволяет получать информацию о центральном артериальном давлении (АД) и индексе прироста (ИП) из ПВ на ПА. Анализ характеристик центральной ПВ в зависимости от возраста был выполнен в возрастных группах < 55 лет, 55–60 лет, 61–70 лет. Половые особенности характеристик центральной ПВ были оценены также в группах < 55 лет (n = 37, мужчин — 38 %), 55–60 лет (n = 23, мужчин — 30 %), 61–70 лет (n = 24, мужчин — 42 %). В исследование было включено 84 больных в возрасте от 30 до 70 лет (36,9 % мужчин, средний возраст 55,8 ± 9,6 года, клиническое АД 152,6 ± 9,2 / 94,8 ± 8,2 мм рт. ст.), со впервые выявленной или ранее не леченной неосложненной артериальной гипертензией (АГ). Различия считались статистически значимыми при p < 0,05. **Результаты.** В ночное время центральное АД было диспропорционально более высоким, чем в дневное время, о чем свидетельствует меньшая разница между АД в ПА и аорте ночью, чем днем. ИП, нормированный по частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту (ИП@ЧСС75), в ночное время был выше, чем в дневные часы, а доля пациентов с суточным профилем «non-dipper» и «night-peaker» при анализе снижения систолического АД (САД) в аорте была выше, чем при оценке на плечевой артерии. Ночное снижение АД в ПА и аорте было более выражено у женщин, чем у мужчин. Несмотря на сопоставимую частоту сердечных сокращений у женщин ИП@ЧСС75 был выше во всех временных интервалах, однако ночное повышение ИП@ЧСС75 было значительно более выраженным у мужчин. **Выводы.** При одновременном мониторинговании центрального и периферического АД отмечается диспропорциональность суточных колебаний САД в плечевой артерии и аорте с относи-

тельно более высоким центральным САД ночью, чем днем. Суточный профиль индекса прироста имеет существенные особенности, связанные с возрастом, полом и типом суточного профиля САД.

Ключевые слова: артериальная гипертензией, суточное мониторирование артериального давления, мониторирование центрального давления, индекс прироста

Для цитирования: Котовская Ю. В., Семагина И. М., Кобалава Ж. Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторировании у больных нелеченной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(6):567–576. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-567-576.

Circadian changes in blood pressure in the brachial artery and the aorta assessed by simultaneous monitoring in untreated hypertension

Yu. V. Kotovskaya, I. M. Semagina, Zh. D. Kobalava

Russian People's Friendship University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Yulia V. Kotovskaya,
Clinical Hospital № 64, the Department
of Internal Diseases Propaedeutics at Russian
People's Friendship University, 61 Vavilov
street, Moscow, 117292 Russia.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

*Received 1 October 2015;
accepted 20 October 2015.*

Abstract

Objective. To study and compare the daily changes of parameters of central pulse wave (PW) with the traditional indicators of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) on the brachial artery (BA) depending on daily profile in different age groups. **Design and methods.** Successful ABPM of brachial and central BP (> 85% valid readings) was performed by oscillometric BPLab VASOTENS system ("Petr Telegin", Nizhny Novgorod, Russia) in 84 untreated hypertensive subjects (mean age $55,8 \pm 9,6$ years, male 36,9%, clinical BP $152,6 \pm 9,2 / 94,8 \pm 8,2$ mm Hg). The device allows to derive aortic BP and augmentation index (AIx) from brachial PW. Gender differences of central BP and AIx were evaluated in different age groups: < 55 (14 men, 23 women), 55–60 (7 men, 16 women), 61–70 years (10 men, 14 women). Differences were considered significant at $p < 0,05$. **Results.** Nighttime central BP was disproportionately higher than daytime values, proven by a smaller difference between BP in BA and the aorta at night compared to daytime parameters. $AIx@75$ was higher at night than during day. The differences between systolic BP (SBP) and BP in BA and the aorta was $10,4 \pm 2,2$ and $11,4 \pm 1,0$ mmHg in daytime and lower at night — $8,1 \pm 2,0$ and $9,0 \pm 1,8$ mmHg. The number of non-dippers and night-pickers according to aortic SBP values was greater than according to SBP assessed in BA. Men had slightly higher levels of brachial and aortic SBP than women. More profound nocturnal decline of brachial and aortic SBP was found in women than in men. Despite comparable heart rate, $AIx@75$ was higher in women at all time periods, however, nocturnal increase in $AIx@75$ was significantly more evident in men. **Conclusions.** Central BP was disproportionately higher at nighttime than during the day, proven by a smaller difference between BP in BA and the aorta at night than during the day. AIx and its diurnal variation are characterized by gender-associated differences across all age group and are dependent on SBP daily profile.

This finding should be considered when interpreting the results 24-hour monitoring of central BP and requires further investigation of its prognostic value.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, central blood pressure monitoring, augmentation index

For citation: Semagina IM, Kotovskaya YuV, Kobalava ZhD. Circadian changes in blood pressure in the brachial artery and the aorta assessed by simultaneous monitoring in untreated hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):567–576. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-567-576.

Введение

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в плечевой артерии (ПА) доказало свою клиническую значимость и считается эталонным методом измерения артериального давления (АД) [1]. Повышенное АД в ПА ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска и является предиктором заболеваемости и смертности. Однако стоит отметить, что именно повышение центрального АД более полно отражает непосредственное повреждающее действие на органы-мишени и является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов. Разовые измерения центрального АД уже продемонстрировали свою независимую от периферического АД прогностическую ценность [2, 3].

Известно, что существуют различия между периферическим и центральным систолическим и пульсовым АД при разовых измерениях, которые уменьшаются в зависимости от возраста. Представляет интерес изучение этих различий на протяжении суток, в дневное и ночное время при СМАД в разных возрастных группах, а также получение ответа на вопрос, повторяет ли суточный профиль центрального давления суточный профиль периферического АД, измеренного на ПА.

Для изучения этих аспектов оптимально использование системы VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород) с возможностью регистрации пульсовой волны (ПВ) на ПА и трансформирующей функцией и оценкой артериальной ригидности и показателей центрального АД в аорте, что позволяет в дальнейшем проанализировать суточную динамику индекса прироста (ИП) и скорости распространения ПВ (СРПВ) в зависимости от суточного профиля в разных возрастных группах.

Цель исследования — изучить и сопоставить суточные колебания параметров центральной ПВ с показателями традиционного СМАД на ПА в зависимости от суточного профиля АД в разных возрастных группах.

Материалы и методы

В исследование включали амбулаторных пациентов в возрасте 30–70 лет, не получающих антигипертензивную терапию, с верифицированной артериальной гипертензией (АГ) (клиническое АД 140–179 / 90–109 мм рт. ст., среднесуточное АД > 130/80 мм рт. ст. и/или дневное АД > 135/85 мм рт. ст.). Не включали пациентов с: анамнезом инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, вторичной АГ; сахарным диабетом 1-го типа, плохо контролируемым сахарным диабетом 2-го типа; индексом массы тела (ИМТ) > 36 кг/м²; постоянной формой фибрилляции предсердий; частой экстрасистолией.

Клиническое измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) выполняли после 10-минутного отдыха пациента, в положении сидя, на одной и той же руке дважды с интервалом в 1 минуту и через 2 минуты после перехода в вертикальное положение, с использованием автоматического валидированного осциллометрического прибора для измерения АД на плече.

СМАД проводилось с использованием портативной системы «VPLab Vasotens» (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород), позволяющей совмещать анализ параметров центрального аортального давления и жесткости сосудов с традиционным СМАД на ПА. Прибор соответствует международным стандартам точности для осциллометрических мониторов АД и валидирован для СМАД на ПА и измерения центрального АД и ИП [4]. Процедура установки прибора и анализ результатов СМАД производились в соответствии с принятыми стандартами [5]. Интервалы между измерениями составляли 15 минут с 7:00 до 22:00 и 30 минут с 22:00 до 7:00. Результаты анализировались при наличии не менее 80 % успешных измерений. В дни выполнения СМАД пациенты вели дневники, на основании которых индивидуально устанавливались периоды сна и бодрствования, а также отмечались самочувствие и физическая активность. Наряду с показателями АД в ПА (средними значениями систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового давления (ПД), ЧСС за сутки, день, ночь, вариабельностью САД и ДАД) оценивались аортальные зна-

чения САД, ДАД, ПД, СРПВ и ИП, нормированный по ЧСС 75 ударов в минуту (ИП@ЧСС75), за те же временные интервалы.

С целью сопоставления суточных ритмов центрального и периферического АД была использована традиционная классификация суточного индекса (СИ) в зависимости от степени ночного снижения АД в плечевой артерии: нормальная степень ночного снижения АД («дипперы», «dipper») — $10\% < \text{СИ САД} < 20\%$, недостаточная степень ночного снижения АД («нон-дипперы», «non-dipper») — $0 < \text{СИ САД} < 10\%$, повышенная степень ночного снижения АД («овер-дипперы», «over-dipper») — $\text{СИ САД} > 20\%$, устойчивое повышение ночного АД («найт-пикеры», «night-peaker») — $\text{СИ САД} < 0$.

Анализ характеристик центральной ПВ в зависимости от возраста был выполнен в возрастных группах < 55 лет, $55-60$ лет, $61-70$ лет.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с использованием программы «Statistica 8.0» с учетом типа распределения данных. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сопоставление суточного профиля САД и ПД в ПА и аорте

В исследование были включены 84 больных в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст — $55,8 \pm 9,6$ года), преимущественно женщины ($n = 53$) со впервые выявленной или ранее не ле-

ченной неосложненной АГ. ИМТ обследуемых составил в среднем $28,5 \pm 3,0$ кг/м²; абдоминальное ожирение наблюдалось у 100% пациентов. На момент обследования 25% были курильщиками, дислипидемия отмечалась у 13 пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 15 человек, ранний анамнез сердечно-сосудистых заболеваний имели 20% пациентов. Клиническое АД составило $152,6 \pm 9,2 / 94,8 \pm 8,2$ мм рт. ст. (табл. 1).

Различия в уровне САД в ПА и аорте в дневное время составляли $10,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. и были меньше в ночные часы — $8,1 \pm 2,0$ мм рт. ст. Ночное снижение САД в ПА составило $7,3 \pm 1,6$ мм рт. ст., тогда как аортальное САД снижалось на $5,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. Выявлена аналогичная тенденция и для различий ПД, которые составили $11,4 \pm 1,0$ и $9,0 \pm 1,8$ мм рт. ст. соответственно (табл. 2).

Такая тенденция к большей амплификации САД и ПД в дневное время по сравнению с ночным была независима от типа суточного профиля САД в ПА; при этом различия между периферическим и центральным САД и ПД в ночное время были сопоставимы при различных вариантах суточного ритма (табл. 3).

При распределении и сопоставлении пациентов в зависимости от степени ночного снижения САД в ПА и аорте характер суточного профиля меняется у незначительного количества больных. Стоит отметить, что закономерно для суточного профиля САД в аорте в сравнении с суточным профилем САД на ПА имеется тенденция к большей доле лиц с суточным профилем «non-dipper» и «night-peaker» — 45 и 42, 21 и 19 человек соответствен-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (n = 84)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	31/53 (36,9/63,1)
Возраст, годы (M ± SD)	$55,8 \pm 9,6$
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	$28,5 \pm 3,0$
Абдоминальное ожирение, n (%)	84 (100,0)
Курение, n (%)	21 (25,0)
Дислипидемия, n (%)	13 (15,4)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	15 (17,8)
Длительность АГ, годы (M ± SD)	6 ± 9
Клиническое САД, мм рт. ст.	$152,6 \pm 9,2$
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	$94,8 \pm 8,2$
САД — 24 ч, мм рт. ст.	$138,9 \pm 6,3$
ДАД — 24 ч, мм рт. ст.	$85,4 \pm 6,1$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

**ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ И АОРТЕ
ПРИ СУТОЧНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ (n = 84)**

Параметры	День	Ночь	24 часа
пСАД, мм рт. ст.	140,5 ± 16,4	133,2 ± 21,2	138,6 ± 16,8
пДАД, мм рт. ст.	85,2 ± 9,9	78,1 ± 11,3	83,4 ± 9,8
пПД, мм рт. ст.	55,2 ± 12,1	55,1 ± 13,8	55,1 ± 12,1
аСАД, мм рт. ст.	130,1 ± 15,5	125,1 ± 20,1	128,7 ± 15,9
аДАД, мм рт. ст.	86,3 ± 10,3	79 ± 11,6	84,3 ± 10
аПД, мм рт. ст.	43,8 ± 10,8	46,1 ± 12,2	44,3 ± 11
ЧСС, уд/мин	73,7 ± 10,2	64,2 ± 8,6	71,4 ± 9,5
ИП@ЧСС75, %	25,8 ± 15,5	35 ± 15,6	28,1 ± 14,9
СРПВ, м/с	10,6 ± 0,9	10,6 ± 0,9	10,3 ± 1,0

Примечание: пСАД — систолическое артериальное давление, измеренное на уровне плечевой артерии; пДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное на уровне плечевой артерии; пПД — пульсовое давление, измеренное на уровне плечевой артерии; аСАД — систолическое артериальное давление в аорте; аДАД — диастолическое артериальное давление в аорте; аПД — пульсовое давление в аорте; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИП@ЧСС75 — индекс прироста, нормированный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Таблица 3

**ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ
СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ (n = 84)**

Параметры	«Dipper» (n = 23)		«Non-dipper» (n = 42)		«Night-peaker» (n = 19)	
	день	ночь	день	ночь	день	ночь
пСАД, мм рт. ст.	137,2 ± 17,4	119,8 ± 15,2	141,0 ± 13,1	133,1 ± 13,2	146,2 ± 18,2	151,0 ± 20,8
пДАД, мм рт. ст.	84,6 ± 10,9	70,9 ± 10,0	83,1 ± 10,5	75,3 ± 10,5	86 ± 10,7	84,8 ± 12,7
пПД, мм рт. ст.	52,6 ± 11,9	48,8 ± 9,8	57,9 ± 11,1	57,8 ± 11,8	60,0 ± 12,7	67,2 ± 14,8
аСАД, мм рт. ст.	127,4 ± 16,1	112,5 ± 14,3	131,2 ± 12,5	125,5 ± 12,2	135,4 ± 16,3	142,2 ± 18,9
аДАД, мм рт. ст.	85,7 ± 11,2	71,7 ± 10,2	84,3 ± 10,8	76,4 ± 10,7	86,9 ± 11,1	85,7 ± 12,8
аПД, мм рт. ст.	41,7 ± 9,5	40,9 ± 8,1	46,8 ± 10,2	49,2 ± 10,7	48,6 ± 11,8	56,3 ± 13,7
ИП@ЧСС 75, %	25,9 ± 14,9	27,3 ± 14,5	27,9 ± 14,6	32,7 ± 16,8	27,6 ± 15,9	36,8 ± 18,6
СРПВ, м/с	9,5 ± 1,6	10,3 ± 1,8	9,7 ± 1,8	10,0 ± 2,1	10,1 ± 1,8	10,7 ± 1,4

Примечание: пСАД — систолическое артериальное давление, измеренное на уровне плечевой артерии; пДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное на уровне плечевой артерии; пПД — пульсовое давление, измеренное на уровне плечевой артерии; аСАД — систолическое артериальное давление в аорте; аДАД — диастолическое артериальное давление в аорте; аПД — пульсовое давление в аорте; ИП@ЧСС75 — индекс прироста, нормированный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от типа двухфазного ритма систолического артериального давления, измеренного на уровне плечевой артерии

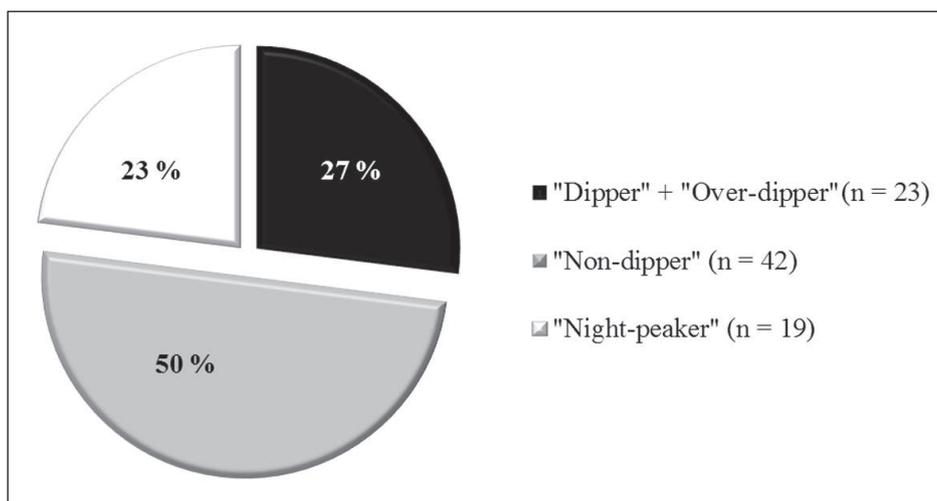
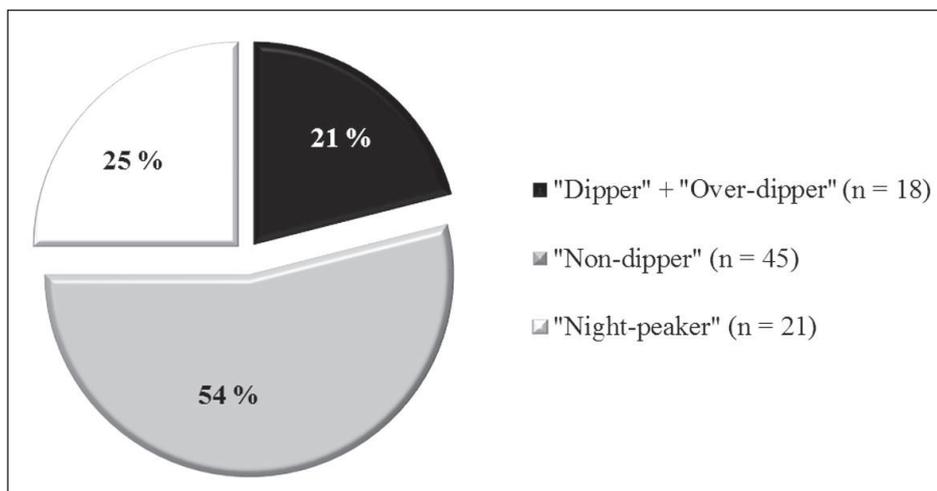


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от типа двухфазного ритма систолического артериального давления в аорте



но (рис. 1, 2). Ввиду незначительного количества пациентов в группе с суточным профилем АД «over-dipper» (4 человека) они были объединены с пациентами с суточным профилем «dipper».

Величина ИП@ЧСС75 была выше в ночные часы, чем в дневные (табл. 2). При этом были выявлены различия двухфазных колебаний показателя у больных с разным суточным профилем САД: у пациентов с СИ САД > 10% величина ИП@ЧСС75 была приблизительно одинаковой в дневное и ночное время, у больных с СИ САД < 10% отмечались более высокие значения ИП@ЧСС75 ночью, чем днем, при этом различия были максимально выражены у пациентов с СИ САД < 0 (табл. 3).

Анализ суточных колебаний СРПВ не выявил различий в дневное и ночное время (табл. 2) и типа суточного профиля САД (табл. 3).

Таким образом, при сопоставлении характеристик показателей суточного профиля АД в ПА

и аорте был выявлен их параллелизм, однако имеют место незначительные различия в их суточных колебаниях. Так, обнаружен диспропорционально более высокий уровень центрального САД в ночные часы по сравнению с дневными, что подтверждается меньшей разницей между САД в ПА и аорте ночью, чем днем. При анализе среднесуточных, дневных и ночных колебаний ИП@ЧСС75 было выявлено его увеличение в ночное время.

Суточный профиль периферического и центрального САД и ПД и показателей артериальной ригидности в зависимости от возраста

При распределении пациентов в зависимости от возраста с целью анализа суточного профиля периферического и центрального САД и ПД и показателей артериальной ригидности были сформированы следующие группы: < 55 лет (n = 37, муж-

чин — 38%), 55–60 лет ($n = 23$, мужчин — 30%), 61–70 лет ($n = 24$, мужчин — 42%).

Уровень САД в ПА и аорте в дневное и ночное время значимо не различался между группами, выделенными в зависимости от возраста. Однако при анализе ПД во всех временных интервалах наблюдалось его увеличение с возрастом за счет снижения ДАД как в ПА, так и в аорте (табл. 4).

Стоит отметить, что ночной прирост ИП@ЧСС75 по сравнению с дневными значениями был отмечен во всех возрастных группах, однако степень его выраженности увеличивалась с возрастом (табл. 4).

В отношении СРПВ выявлено его увеличение с возрастом как в дневные, так и в ночные часы (табл. 4).

При этом распределение больных в зависимости от типа двухфазного ритма САД в ПА и аорте соотношения лиц с суточными профилями АД «dipper», «non-dipper» и «night-peaker» было сопоставимо среди пациентов разного возраста, так в группе лиц младше 55 лет было 10/8 человек с суточным профилем «dipper», 19/20 — с суточным профилем «non-dipper» и 8/9 — с суточным профилем АД «night-peaker», в группе пациентов в возрасте 55–60 лет — 6/4, 12/13 и 5/6 соответственно, а в группе 61–70 лет — 7/6, 11/12 и 6/6 соответственно.

Таким образом, суточный профиль САД и ПД в ПА и аорте, ИП@ЧСС75 различаются в зависимости от возраста. В разных возрастных группах при сопоставимом уровне САД с возрастом увеличивается периферическое и центральное ПД во все

Таблица 4

ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ($n = 84$)

Параметры	Возрастные группы		
	< 55 лет ($n = 37$)	55–60 лет ($n = 23$)	61–70 лет ($n = 24$)
	M ± SD	M ± SD	M ± SD
САД-24, мм рт. ст.	137,4 ± 14,8	139,0 ± 17,1	137,1 ± 19,3
Дневное САД, мм рт. ст.	139,8 ± 15,1	141,0 ± 16,4	138,6 ± 18,2
Ночное САД, мм рт. ст.	130,2 ± 18,0	136,0 ± 21,9	131,6 ± 23,8
ДАД-24, мм рт. ст.	84,5 ± 10,3	82,4 ± 9,3	79,5 ± 9,9
Дневное ДАД, мм рт. ст.	86,6 ± 10,8	84,1 ± 9,2	81,4 ± 9,3
Ночное ДАД, мм рт. ст.	78,1 ± 11,3	79,1 ± 11,6	73,3 ± 11,7
ПД-24, мм рт. ст.	52,8 ± 11,1	56,7 ± 11,0	57,5 ± 13,7
Дневное ПД, мм рт. ст.	53,1 ± 11,5	56,7 ± 10,8	57,3 ± 13,2
Ночное ПД, мм рт. ст.	52,0 ± 11,9	56,9 ± 12,8	58,4 ± 15,7
ЧСС-24, уд/мин	72,7 ± 9,6	70,7 ± 9,6	68,9 ± 9,4
Дневная ЧСС, уд/мин	75,2 ± 10,0	73,0 ± 10,7	71,1 ± 10,3
Ночная ЧСС, уд/мин	65,1 ± 9,4	64,3 ± 8,0	61,7 ± 7,6
аСАД-24, мм рт. ст.	127,4 ± 14,0	129,5 ± 16,0	127,8 ± 18,0
Дневное аСАД, мм рт. ст.	129,2 ± 14,3	130,8 ± 15,2	129,2 ± 17,1
Ночное аСАД, мм рт. ст.	122,2 ± 17,3	128,0 ± 20,8	123,9 ± 22,0
аДАД-24, мм рт. ст.	85,7 ± 10,7	83,5 ± 9,4	80,1 ± 9,5
Дневное аДАД, мм рт. ст.	87,8 ± 11,2	85,2 ± 9,5	82,2 ± 9,1
Ночное аДАД, мм рт. ст.	79,0 ± 11,8	80,3 ± 11,8	74,2 ± 11,5
аПД-24, мм рт. ст.	41,8 ± 9,3	46,0 ± 10,5	47,5 ± 12,6
Дневное аПД, мм рт. ст.	41,5 ± 9,4	45,4 ± 10,3	46,9 ± 12,4
Ночное аПД, мм рт. ст.	43,2 ± 10,2	47,7 ± 11,7	49,9 ± 13,7
ИП@ЧСС75–24, %	26,0 ± 17,0	30,5 ± 14,7	34,5 ± 13,2
Дневной ИП@ЧСС75, %	24,3 ± 17,5	27,7 ± 15,8	32,5 ± 14,5
Ночной ИП@ЧСС75, %	31,2 ± 16,9	38,4 ± 15,7	41,5 ± 12,2
СРПВ-24, м/с	10,4 ± 1,1	10,7 ± 0,6	10,8 ± 0,7
Дневная СРПВ, м/с	10,5 ± 1,0	10,8 ± 0,7	11,0 ± 0,8
Ночная СРПВ, м/с	10,1 ± 1,2	10,4 ± 0,8	10,4 ± 0,9

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; аСАД — систолическое артериальное давление в аорте; аДАД — диастолическое артериальное давление в аорте; аПД — пульсовое давление в аорте; ИП@75ЧСС — индекс прироста, нормированный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Таблица 5

ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ (N = 84)

Параметры	Возрастные группы					
	< 55 лет (n = 37)		55-60 лет (n = 23)		61-70 лет (n = 24)	
	M (n = 14) M ± SD	Ж (n = 23) M ± SD	M (n = 7) M ± SD	Ж (n = 16) M ± SD	M (n = 10) M ± SD	Ж (n = 14) M ± SD
САД-24, мм рт. ст.	141,3 ± 13,8	135,0 ± 15,2	146,0 ± 17,3	135,9 ± 16,7	139,5 ± 25,0	135,4 ± 14,7
Дневное САД, мм рт. ст.	143,8 ± 13,6	137,3 ± 15,7	146,7 ± 17,5	138,5 ± 15,8	140,6 ± 23,3	137,1 ± 14,4
Ночное САД, мм рт. ст.	134,4 ± 20,9	127,6 ± 15,9	145,7 ± 20,7	131,8 ± 21,7	134,8 ± 31,6	129,4 ± 17,4
ДАД-24, мм рт. ст.	88,6 ± 12,2	82,0 ± 8,4	86,9 ± 11,5	80,5 ± 7,8	84,9 ± 10,2	75,6 ± 8,0
Дневное ДАД, мм рт. ст.	90,8 ± 12,4	84,0 ± 9,0	86,6 ± 12,1	83,1 ± 7,8	86,4 ± 9,4	77,8 ± 7,6
Ночное ДАД, мм рт. ст.	82,0 ± 14,3	75,8 ± 8,6	87,3 ± 10,9	75,6 ± 10,2	79,4 ± 13,5	68,9 ± 8,2
ПД-24, мм рт. ст.	52,6 ± 10,5	53,0 ± 11,7	59,6 ± 11,6	55,4 ± 10,9	54,5 ± 16,0	59,7 ± 11,8
Дневное ПД, мм рт. ст.	52,8 ± 11,1	53,3 ± 12,0	60,0 ± 11,8	55,3 ± 10,4	54,3 ± 15,3	59,5 ± 11,6
Ночное ПД, мм рт. ст.	52,6 ± 12,9	51,7 ± 11,6	58,3 ± 12,1	56,3 ± 13,5	55,4 ± 19,1	60,5 ± 13,0
ЧСС-24, уд/мин	73,1 ± 7,9	72, ± 10,74	75,0 ± 12,1	68,8 ± 8,1	70,2 ± 9,2	68,0 ± 9,8
Дневная ЧСС, уд/мин	75,6 ± 7,8	74,9 ± 11,4	77,7 ± 13,5	70,9 ± 8,9	72,2 ± 9,9	70,3 ± 10,9
Ночная ЧСС, уд/мин	66,2 ± 9,8	64,3 ± 9,2	66,3 ± 8,4	63,4 ± 7,9	62,9 ± 7,6	60,9 ± 7,8
aСАД-24, мм рт. ст.	129,8 ± 14,2	126,0 ± 14,0	134,1 ± 16,4	127,4 ± 15,9	129,8 ± 23,2	126,4 ± 14,0
Дневное aСАД, мм рт. ст.	131,6 ± 13,6	127,7 ± 14,8	133,9 ± 17,0	129,5 ± 14,7	130,8 ± 21,7	128,0 ± 13,7
Ночное aСАД, мм рт. ст.	124,9 ± 21,1	120,6 ± 14,7	136,9 ± 19,1	124,2 ± 20,9	126,9 ± 29,4	121,8 ± 15,7
aДАД-24, мм рт. ст.	89,5 ± 12,6	83,4 ± 8,8	87,4 ± 11,7	81,8 ± 8,1	85,0 ± 9,9	76,6 ± 7,8
Дневное aДАД, мм рт. ст.	91,7 ± 12,9	85,5 ± 9,6	87,1 ± 12,6	84,4 ± 8,1	86,8 ± 9,3	78,9 ± 7,6
Ночное aДАД, мм рт. ст.	82,6 ± 15,0	76,8 ± 9,0	88,3 ± 11,5	76,8 ± 10,5	79,9 ± 13,2	70,1 ± 8,2
aПД-24, мм рт. ст.	40,5 ± 7,6	42,6 ± 10,3	47,1 ± 12,7	45,4 ± 9,8	44,6 ± 14,8	49,6 ± 10,8
Дневное aПД, мм рт. ст.	40,0 ± 7,0	42,3 ± 10,7	46,3 ± 13,3	45,1 ± 9,2	44,0 ± 14,3	48,9 ± 10,9
Ночное aПД, мм рт. ст.	42,4 ± 10,9	43,7 ± 10,0	48,6 ± 11,5	47,4 ± 12,2	47,2 ± 17,0	51,9 ± 11,1
ИП@ЧСС75-24, %	20,4 ± 18,9	29,4 ± 15,2	17,6 ± 13,7	36,2 ± 11,4	27,7 ± 12,3	39,4 ± 12,0
Дневной ИП@ЧСС75, %	18,3 ± 19,5	27,9 ± 15,4	22,6 ± 15,9	34,4 ± 10,6	25,3 ± 13,9	37,6 ± 13,0
Ночной ИП@ЧСС75, %	26,4 ± 19,4	34,0 ± 15,0	31,7 ± 13,9	41,3 ± 15,9	36,7 ± 11,8	45,0 ± 11,6
СРПВ-24, м/с	10,3 ± 1,4	10,5 ± 0,9	10,4 ± 0,6	10,8 ± 0,6	10,9 ± 0,8	10,8 ± 0,7
Дневная СРПВ, м/с	10,2 ± 1,1	10,6 ± 1,0	10,4 ± 0,6	11,0 ± 0,6	10,9 ± 0,8	11,0 ± 0,8
Ночная СРПВ, м/с	10,0 ± 1,5	10,2 ± 1,1	10,5 ± 0,7	10,3 ± 0,9	10,7 ± 1,2	10,3 ± 0,6

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; aСАД — систолическое артериальное давление в аорте; aДАД — диастолическое артериальное давление в аорте; aПД — пульсовое давление в аорте; ИП@ЧСС75 — индекс прироста, нормированный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

временные интервалы; аналогичная тенденция наблюдается и в отношении ИП@ЧСС75 и СРПВ.

Суточный профиль периферического и центрального САД и ПД и показателей артериальной ригидности в зависимости от пола

При распределении пациентов с целью выявления межполовых различий суточного профиля периферического и центрального САД и ПД и показателей артериальной ригидности были сформированы следующие группы: < 55 лет (14 мужчин, 23 женщины), 55–60 лет (7 мужчин, 16 женщин), 61–70 лет (10 мужчин, 14 женщин).

Во всех возрастных группах мужчины характеризовались более высокими значениями САД в ПА и аорте; при этом различия уровня САД в аорте были численно меньше, чем при измерении АД на уровне ПА. Важно отметить, что во всех возрастных группах ночное снижение САД как в ПА, так и в аорте у женщин было выражено в большей степени, чем у мужчин (табл. 5).

В отношении ИП@ЧСС75 женщины характеризовались более высокими показателями ИП@ЧСС75 во все временные периоды, однако ночной прирост ИП@ЧСС75 был более выражен у мужчин, несмотря на сопоставимую ЧСС независимо от возраста (табл. 5).

Как для мужчин, так и для женщин выявлена схожая тенденция к росту СРПВ с возрастом во все временные интервалы (табл. 5).

При распределении больных в зависимости от типа двухфазного ритма САД в ПА и аорте соотношение пациентов с суточными профилями «dipper», «non-dipper» и «night-peaker» было сопоставимо среди пациентов обоих полов. Так, среди мужчин было 8/6 человек с суточным профилем «dipper», 18/19 — с суточным профилем «non-dipper» и 5/6 — с суточным профилем «night-peaker», у женщин — 15/12, 24/26 и 14/15 соответственно.

Таким образом, выявлены независимые от возраста межполовые различия суточного профиля САД и ПД в ПА и аорте, ИП@ЧСС75.

Обсуждение

Возможность одновременного мониторинга уровня АД в ПА и аорте и характеристик артериальной ригидности открывает новые возможности в изучении их суточных колебаний. Хорошо известно, что центральное САД и ПД оказывают непосредственное повреждающее действие на органы-мишени и обладают более высоким прогностическим значением по сравнению с АД в ПА в отношении разовых измерений [2, 6].

Однако данные о прогностическом значении показателей суточного мониторинга центрального АД в настоящее время практически отсутствуют ввиду новизны методики.

В данной работе впервые описываются суточные колебания периферического и центрального АД у больных нелеченой АГ, оценены суточные изменения ИП и СРПВ, с последующим анализом в зависимости от возраста и пола данных, полученных при одновременном СМАД с использованием системы, позволяющей регистрировать ПВ на уровне ПА.

В нашем исследовании использовался прибор «BPLab Vasotens» (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород), который позволяет измерять периферическое АД (на уровне ПА) осциллометрическим методом и трансформировать ПВ, зарегистрированную на ПА, в центральную ПВ.

Одновременное мониторирование периферического и центрального АД предоставило возможность продемонстрировать такие различия их суточных колебаний, как диспропорционально более высокие значения центрального АД в ночные часы в сравнении с дневными, что подтверждается уменьшением различий между уровнем АД в ПА и аорте ночью по сравнению с дневными показателями днем. Более того, учитывая, что ночной уровень АД в ПА по сравнению с дневным обладает более выраженным прогностическим значением [7], нельзя исключить, что ночные показатели АД в аорте, продемонстрировав схожие данные, смогут стать актуальной диагностической целью.

Представляется важным отметить, что получены данные о том, что ИП, нормированный по ЧСС 75 уд/мин, также подвержен суточным колебаниям. Так, в ночное время значения ИП выше, чем в дневные часы, что, вероятно, является одной из причин ночного повышения АД в группе наблюдения. С учетом наличия большого количества больных с нарушенным двухфазным ритмом и ночной гипертензией больные с недостаточным снижением САД характеризовались большими значениями ИП. В разных возрастных группах, сбалансированных по полу, при сопоставимом уровне САД во все временные интервалы с возрастом наблюдается повышение периферического и центрального ПД, ИП@ЧСС75 и СРПВ. Выявлены независимые от возраста межполовые различия характеристик центральной ПВ, требующие дальнейшего изучения их прогностического значения.

Результаты сравнения суточных ритмов периферического и центрального АД и их двухфазных колебаний с относительно более высокими значениями АД в аорте в ночное время были получены

в исследовании ASSERTIVE (AliSkiren Study of profound antihypertensive efficacy in hypertensive patients) с применением системы BPro, реализованной в суточном осциллометрическом приборе Spacelabs 90207 в виде часов, фиксируемых в проекции пульсации лучевой артерии. Монитор выполняет аппланационную тонометрию лучевой артерии с необходимостью калибровки по уровню АД, измеренного на уровне ПА, с последующей трансформацией в центральную ПВ [8]. Обнаружены схожие тенденции: так, выявлена диспропорция между соотношением САД на плечевой артерии и аорте в течение суток за счет меньшей амплификации и установлены относительно более высокие ночные показатели САД в аорте, по сравнению с дневными значениями.

Заключение

Одновременное мониторирование периферического и центрального АД является инновационной методикой, позволяющей расширить изучение параметров центральной ПВ и ригидности артерий, с возможностью раскрытия их прогностического значения. Полученные результаты продемонстрировали наличие различий между суточным ритмом периферического и центрального АД, вероятно, объяснимые особенностями отраженной волны в дневные и ночные часы. Представляет несомненный интерес дальнейшее изучение суточных колебаний периферического и центрального АД с целью выявления корреляций с поражением органов-мишеней и эффектов антигипертензивной терапии в отношении показателей СМАД в ПА и аорте.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. ASH position paper: home and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(3):119–124.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1865–1871.
3. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier DA. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213–1225.
4. Kotovskaya YV, Kobalava ZhD, Orlov AV. Validation of the integration of technology that measures additional «vascular» indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. *Med Devices (Auckl).* 2014;7:91–97.
5. O'Brien E, Asma R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring, European Society of Hypertension

recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21(5):821–848.

6. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007;50(1):154–160.

7. Hansen T, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(1):3–10.

8. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, Brunel P, Düsing R. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial. The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension.* 2013;61(6):1168–1176.

Информация об авторах:

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России, профессор кафедры кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России;

Семагина Ирина Михайловна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России.

Author information:

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Russian People's Friendship University, Professor, Department of Cardiology and Clinical Pharmacology, the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Russian People's Friendship University;

Irina M. Semagina, MD, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Russian People's Friendship University;

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, Professor, Head, Department of Propaedeutic of Internal diseases, Russian People's Friendship University, Head, Department of Cardiology and Clinical Pharmacology, the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Russian People's Friendship University.

Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией

А. Г. Полупанов^{1,2}, Ж. А. Мамасаидов¹,
Ю. Н. Гелесханова², Д. А. Алимбекова²,
Н. Б. Ческидова², Т. А. Романова², А. С. Джумагулова²

¹ Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

² Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова, Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика

Контактная информация:

Полупанов Андрей Геннадьевич,
Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, пр. Мира, д. 1, Бишкек, Кыргызская Республика, 720000.

E-mail: polupanov_72@mail.ru

Статья поступила в редакцию
16.02.15 и принята к печати 04.12.15.

Резюме

Цель исследования — изучение взаимосвязи показателей артериальной жесткости, индекса аугментации и структурного состояния каротидных артерий с суточным профилем артериального давления (АД) у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ). **Материалы и методы.** Обследовано 155 больных ЭГ в возрасте 30–70 лет. Проведены: общеклиническое обследование, определение уровней глюкозы, креатинина и липидного спектра (уровни липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов) крови (биохимический анализатор «Sinhron SX-4 DELTA» (Beckman, США), дуплексное сканирование сонных артерий (аппарат «Sequoia-512», Acuson, США), определение жесткости артерий методом контурного анализа пульсовой волны (аппарат «Ангиоскан-01», «Ангиоскан», Россия), суточное мониторирование АД (аппарат «Топорорт-IV», Marquette Hellige, Германия). **Результаты.** Выявлена ассоциация индекса аугментации со степенью снижения АД в ночное время у гипертензивных мужчин, но не у женщин. Так, у мужчин его величина составила соответственно $6,8 \pm 11,5\%$, $12,7 \pm 10,9\%$ и $14,5 \pm 7,7\%$ для лиц с суточным профилем «dipper», «non-dipper» и «night-peaket» ($p < 0,05-0,01$). Для женщин значения аналогичных показателей составили $19,9 \pm 9,4\%$, $20,7 \pm 8,2\%$ и $17,1 \pm 9,9\%$ соответственно ($p > 0,05$). При этом показано, что у пациентов с сохраненным суточным профилем АД отмечались наименьшие значения индекса аугментации ($15,6 \pm 14,8\%$ против $21,6 \pm 13,4\%$ у лиц с суточным профилем «non-dipper», $p < 0,02$). Кроме этого, продемонстрирована большая выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с суточным профилем АД «non-dipper» ($23,2 \pm 18,8\%$) по сравнению с лицами с нормальным суточным профилем АД — «dipper» ($13,7 \pm 14,5\%$, $p < 0,01$). **Выводы.** У больных ЭГ с нарушенным суточным профилем АД регистрируется большая величина индекса аугментации и выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, индекс аугментации, каротидный атеросклероз

Для цитирования: Полупанов А. Г., Мамасаидов Ж. А., Гелесханова Ю. Н., Алимбекова Д. А., Ческидова Н. Б., Романова Т. А., Джумагулова А. С. Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):577–586. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-577-586.

Arterial stiffness and carotid arteries: correlation with daily blood pressure profile in essential hypertension

A. G. Polupanov^{1,2}, J. A. Mamasaidov¹,
Yu. N. Geleskhanova², D. A. Alimbekova²,
N. B. Cheskidova², T. A. Romanova²,
A. S. Dzhumagulova²

Corresponding author:

Andrey G. Polupanov,
Kyrgyz-Russian Slavic University named
after B. N. Yeltsin, 1 Mira avenue, Bishkek,
720000 Kyrgyz Republic.
E-mail: polupanov_72@mail.ru

¹ Kyrgyz-Russian Slavic University named
after B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

² National Center of Cardiology and Therapy named after
academician Mirsaid Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyz Republic

Received 16 February 2015;
accepted 4 December 2015.

Abstract

Objective. To study the relationship between arterial stiffness, augmentation index and the structure of the carotid arteries with daily blood pressure (BP) profile in patients with essential hypertension (HTN). **Design and methods.** Altogether 155 patients with HTN aged 30–70 years were examined. A physical examination, glucose, creatinin level and lipid profile (low- and high-density lipoproteins, and triglycerides) (biochemical analyzer Sinchron SX-4 DELTA, Beckman, USA), duplex scanning of carotid arteries (Sequoia-512, Acuson, USA), and arterial stiffness assessment by pulse wave contour analysis (Angioscan-01, Angioscan, Russia) were performed. **Results.** Augmentation index was associated with the nocturnal BP reduction in hypertensive males, but not females. In males, augmentation index was $6,8 \pm 11,5\%$, $12,7 \pm 10,9\%$ and $14,5 \pm 7,7\%$ for the dippers, non-dippers and night-peakers, respectively ($p < 0,05-0,01$). In females, it was $19,9 \pm 9,4\%$, $20,7 \pm 8,2\%$ and $17,1 \pm 9,9\%$, respectively ($p > 0,05$). The lowest values of augmentation index ($15,6 \pm 14,8\%$ versus $21,6 \pm 13,4\%$ for non-dippers, $p < 0,02$) were found in patients with normal circadian BP profile. In addition, more severe carotid atherosclerotic lesions were found in non-dippers ($23,2 \pm 18,8\%$) compared to dippers ($13,7 \pm 14,5\%$, $p < 0,01$). **Conclusions.** Patients with HTN and abnormal circadian BP profile show higher augmentation index and more severe atherosclerotic lesions in carotid arteries.

Key words: essential hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, augmentation index, carotid atherosclerosis

For citation: Polupanov AG, Mamasaidov JA, Geleskhanova YuN, Alimbekova DA, Cheskidova NB, Romanova TA, Dzhumagulova AS. Arterial stiffness and carotid arteries: correlation with daily blood pressure profile in essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):577–586. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-577-586.

Введение

Накопленные данные, полученные при проведении исследований за последние годы подтвердили, что показатели суточного профиля артериального давления (АД) по сравнению с офисным АД более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и позволяют получать важную информацию о вариабельности и нарушенном суточном ритме АД, а также о повышенной скорости утреннего подъема АД [1–3]. В частности, больные эссенциальной гипертензией (ЭГ) с недостаточным снижением АД

в ночное время и повышенной его вариабельностью в утренние и предутренние часы входят в группу высокого риска развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений [4].

Предполагается, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нарушенной суточной ритмикой АД («non-dipper» и «night-peaker») может быть связано с повышенной жесткостью артерий и нарушением функционирования барорефлекса [5, 6]. В условиях повышения жесткости аортальной стенки

вследствие увеличения скорости распространения пульсовой волны, отраженная волна возвращается в аорту в фазу систолы, что приводит к повышению центрального систолического АД (цСАД) и центрального пульсового АД (цПАД). В результате повышения цСАД и цПАД возрастает постнагрузка на левый желудочек, а нормальное расслабление желудочков и заполнение коронарных артерий ухудшается [7, 8].

Помимо величины центрального АД (цАД), существует показатель прироста давления, выраженный в процентах и называемый индексом аугментации (AIx), который определяется как разница давлений между первым, ранним пиком (вызванным сердечной систолой) и вторым, поздним (появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленная на цПАД. Показатель прироста давления линейно возрастает с увеличением возраста и достигает плато в возрасте 50–60 лет [9, 10].

Эпидемиологические исследования начала 2000-х годов показали, что индекс аугментации и цАД, непосредственно измеренные путем тонометрии на сонной артерии, являются независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с терминальной патологией почек [11, 12]. Недавно опубликованный метаанализ 11 проспективных исследований со включением 5648 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при среднем сроке наблюдения 45 месяцев подтвердил эти результаты [13].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что пациенты с нарушенным профилем АД имеют более высокие показатели сосудистой жесткости и индекса аугментации, что и определяет их более неблагоприятный прогноз. Данное положение нашло подтверждение в ряде исследований. Так, в исследовании P. Jerrard-Dunne и соавторов (2007) у лиц с суточным профилем АД «dipper» отмечены более низкие значения скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (кфСРПВ) [14], но не индекса аугментации. L. H. Li и соавторы (2008) приводят данные о большей величине кфСРПВ среди лиц с суточным профилем АД «non-dipper» [15]. В то же время R. Shinihata и соавторы (2008) в своем исследовании не выявили взаимосвязи между суточным профилем АД и аортальной жесткостью [16].

Исходя из вышеизложенного, **целью** нашего исследования явилось изучение взаимосвязи показателей артериальной жесткости, индекса аугментации и структурного состояния каротидных артерий с суточным профилем АД у больных ЭГ.

Материалы и методы

Обследовано 155 больных ЭГ в возрасте 30–70 лет (средний возраст — $56,1 \pm 8,2$ года), в том числе 78 мужчин и 77 женщин. Диагноз ЭГ устанавливался на основании комплекса клинико-инструментальных критериев, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по артериальной гипертензии (1999).

Ишемическая болезнь сердца диагностировалась по общепринятым критериям, основанным на данных клинического обследования, включавшего опросник Роуза, электрокардиограмму (ЭКГ), эхокардиографию, велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ. Для диагностики атеросклероза сонных артерий использовались критерии, предложенные Европейским обществом кардиологов / Европейским обществом по артериальной гипертензии (2013), а именно: утолщение комплекса «интима-медиа» (КИМ) более 1,5 мм или локальное увеличение КИМ на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значениями КИМ в прилежащих участках сонной артерии.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 30–70 лет, не получающие антигипертензивную терапию и статины по крайней мере в течение 2 недель до включения в исследование. Из исследования исключались: пациенты со вторичными формами артериальной гипертензии, пациенты, получающие регулярную антигипертензивную терапию, больные с сердечной недостаточностью высокого функционального класса (III–IV функциональный класс), с печеночной или почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров (Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова, терапевтические кафедры Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б. Н. Ельцина).

До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Клинико-биохимические измерения

Всем больным были проведены следующие обследования: измерение роста, массы тела и окружности талии, оценка АД и частоты сердечных сокращений, а также определение в плазме

крови уровня глюкозы, креатинина и липидного спектра — уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов.

Измерение АД проводилось на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра (производство — Россия), в положении испытуемого сидя, с соблюдением общепринятых правил измерения давления (ВОЗ, 1986). Для оценки избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на напольных весах (Россия). Рассчитывали индекс массы тела по формуле Кетле: вес (кг) / рост (м)². Для выявления лиц с абдоминальным ожирением измеряли окружность талии на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин диагностировалось абдоминальное ожирение. Кровь для исследования брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-часового ночного перерыва в приеме пищи. Содержание глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПВП определяли на биохимическом автоанализаторе «Sinchron CX4-DELTA» (Beckman, США). Концентрацию холестерина ЛПНП вычисляли по формуле Friedewald W. T. (1972): ЛПНП = общий холестерин — (триглицериды/2,2) — ЛПВП.

Контурный анализ пульсовой волны

Для оценки структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов и параметров центральной гемодинамики использован метод фотоплетизмографии (аппарат «Ангиоскан-01», «Ангиоскан», Россия). Исследование проводилось в утренние часы, строго натощак, пациенты не курили и не употребляли кофе перед процедурой. Анализ проводился в тихом, затемненном помещении, при температуре 20–22°C. При проведении исследования пациенты находились в положении сидя, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Датчики прибора «Ангиоскан-01» устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжета манометра располагалась на правом предплечье на уровне сердца.

При автоматическом контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие показатели: индекс жесткости (SI); индекс отражения (RI); индекс аугментации (AIx); индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений = 75 уд/мин (AIx75) и cСАД.

Мониторирование артериального давления и частоты пульса

Мониторирование АД и частоты пульса в течение суток проводилось с помощью аппарата «Tonoport-IV» (Marquette Hellige, Германия). Каждые 15 минут в дневное и каждые 30 минут в ночное время проводилось измерение АД и частоты пульса. Анализ результатов проводился при помощи компьютерной обработки. Оценивались среднесуточные величины систолического, диастолического, пульсового и среднего АД, суточный и временной индексы, вариабельность АД, скорость утреннего подъема АД. С учетом того, что степень ночного снижения АД чувствительна к качеству ночного сна, для повышения достоверности данного показателя нами использовался метод «узкого окна» [17]; «ночное время» было определено с 0 до 6 часов, то есть в период, когда пациенты определено спали.

Дуплексное сканирование сонных артерий

Для определения состояния сонных артерий использовался аппарат «Sequoia-512» (Acuson, США). Общую сонную артерию сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц; изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью BM Sony SVNS. При дуплексном сканировании каротидного бассейна исследовались: бифуркация брахиоцефального ствола, дистальный, средний и проксимальный отделы общей сонной артерии, бифуркация общей сонной артерии и проксимальная треть внутренней и наружной сонной артерии с обеих сторон.

Толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ) измерялась в средней трети по задней стенке общей сонной артерии в местах, свободных от атеросклеротических бляшек, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией.

При наличии атеросклеротического поражения максимальная величина ТИМ включала поперечный размер атеросклеротической бляшки, ТИМ и липидные депозиты. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. О наличии бляшки свидетельствовало увеличение ТИМ > 1,5 мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках сонной артерии [18].

Согласно критериям рандомизированного исследования European Carotid Trialists (ECST), 1991 [19] степень стенозирования сосуда определялась исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру «референтного»

сегмента (предполагаемый/должный диаметр сонных артерий на уровне максимального сужения).

По степени стеноза различали малый стеноз при стенозировании 0–29%, умеренный — 30–59%, выраженный — 60–79%, критический — 80–99% и окклюзия — 100% (ECST, 1991) [19].

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ при нормальном распределении признака и в виде Me (25-й и 75-й процентиль) — при асимметричном распределении. Значимость различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t -критерия Стьюдента. При множественных сравнениях использовались критерии Краскела-Уоллиса и дисперсионный анализ с вычислением коэффициента F и последующим *post-hoc* анализом, а также учитывалась поправка Бонферрони для учета эффекта множественных сравнений. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки независимого от возраста влияния показателей суточного мониторирования АД на индекс аугментации использовался линейный множественный регрессионный анализ.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-функциональная характеристика пациентов

По результатам суточного мониторирования АД все больные были разделены на 3 группы. В качестве критерия разделения на группы использовался показатель ночного снижения АД — суточный индекс (в процентах к дневным значениям АД). В первую группу вошли 65 пациентов с нормальной степенью снижения АД в ночное время (10–20% — «dipper»). В эту же группу были включены 4 пациента с избыточным ночным снижением АД ($> 20\%$ — «over-dipper»). Во вторую группу — 66 больных с недостаточным снижением АД ночью ($< 10\%$ — «non-dipper»), в третью — 20 пациентов с ночной гипертензией ($< 0\%$ — «night-peaker»).

В целом среди обследованных пациентов уровень систолического АД составил $161,4 \pm 23,3$ мм рт. ст., диастолического АД — $97,9 \pm 12,6$ мм рт. ст. Сахарный диабет выявлен у 11 (7,1%) пациентов, ожирение — у 80 (51,6%) больных, курили — 38 (24,5%) больных. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 66 (42%) пациентов, каротидный атеросклероз — у 120 (77,4%) обследованных. Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Как из нее следует, пациенты, относящиеся к категории «dipper», были несколько младше по возрасту ($p < 0,01$). При этом это касалось только

Таблица 1

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Параметр	«Night-peaker» (1)	«Non-dipper» (2)	«Dipper» (3)	p
Число пациентов	20	66	69	—
Пол (м/ж), n (%)	7/13 (35/65)	34/32 (51/49)	37/32 (54/46)	нз
Возраст, годы	58,0 (54; 61)	58,5 (54; 63)	56,0 (47; 61)	$p_{2-3} < 0,01$
Курение, n (%)	5 (25%)	17 (25,7%)	16 (23,2%)	нз
ИМТ, кг/м ²	$29,5 \pm 4,7$	$30,5 \pm 5,3$	$30,9 \pm 4,8$	нз
ОТ, см	$96,5 \pm 8,9$	$99,4 \pm 11,2$	$99,7 \pm 11,0$	нз
Глюкоза, ммоль/л	5,32 (4,71; 5,82)	5,12 (4,83; 5,59)	5,28 (4,79; 5,70)	нз
ОХС, ммоль/л	$5,28 \pm 1,27$	$4,87 \pm 1,06$	$5,01 \pm 1,09$	нз
ЛПНП, ммоль/л	$3,26 \pm 0,99$	$2,91 \pm 0,87$	$3,02 \pm 0,87$	нз
ЛПВП, ммоль/л	$1,26 \pm 0,40$	$1,13 \pm 0,29$	$1,15 \pm 0,34$	нз
ТГ, ммоль/л	$1,67 \pm 0,66$	$1,71 \pm 0,86$	$1,75 \pm 0,87$	нз
САД, мм рт. ст.	$161,5 \pm 16,3$	$163,2 \pm 22,5$	$159,8 \pm 25,7$	нз
ДАД, мм рт. ст.	$98,7 \pm 8,9$	$99,1 \pm 12,5$	$96,5 \pm 13,2$	нз

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ТИМ — толщина комплекса «интимедиа»; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; нз — различия статистически незначимы.

мужчин, возраст которых составил в подгруппе «dipper» $51,9 \pm 8,9$ года, среди лиц категории «non-dipper» — $57,9 \pm 9,5$ года ($p < 0,01$), для категории «night-peaker» — $54,1 \pm 7,1$ года ($p > 0,05$). Женщины с артериальной гипертензией между собой по возрасту значимо не различались ($55,8 \pm 8,4$; $58,3 \pm 8,4$ и $59,2 \pm 4,9$ года соответственно, $p > 0,05$).

В выделенных группах больных не было выявлено существенных различий по индексу массы тела, окружности талии, уровням глюкозы, общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП и триглицеридов, а также по уровням систолического и диастолического АД ($p > 0,05$) (табл. 1).

Анализ ассоциации жесткости артерий и индекса аугментации с показателями суточного мониторирования артериального давления

При проведении корреляционного анализа оказалось, что показатель AIx75 значимо коррелировал с уровнем среднесуточного пульсового АД ($r = 0,17$; $p < 0,05$), уровнем пульсового АД в дневное и ночное время ($r = 0,17$; $p < 0,05$), а также с вариабельностью в дневное время систолического АД ($r = 0,26$; $p < 0,001$), диастолического АД ($r = 0,16$; $p < 0,05$) и пульсового АД ($r = 0,20$; $p < 0,02$).

AIx был ассоциирован с уровнем среднесуточного пульсового АД ($r = 0,19$; $p < 0,01$), в том числе: со среднедневными и средненочными значениями пульсового АД ($r = 0,21$; $p < 0,01$), вариабельностью систолического АД в дневное время ($r = 0,24$; $p < 0,005$) и частотой сердечных сокращений ($r = 0,28$; $p < 0,001$).

цСАД было взаимосвязано со многими показателями суточного мониторирования АД: с уровнем среднесуточного систолического АД ($r = 0,40$; $p < 0,001$), диастолического АД ($r = 0,20$; $p < 0,01$), пульсового АД ($r = 0,39$; $p < 0,001$) и среднего АД ($r = 0,31$; $p < 0,001$). Кроме того, была выявлена корреляция цСАД с временным индексом для систо-

лического АД ($r = 0,33$; $p < 0,001$) и диастолического АД ($r = 0,18$; $p < 0,05$), а также вариабельностью систолического АД ($r = 0,34$; $p < 0,001$), диастолического АД ($r = 0,30$; $p < 0,001$) и пульсового АД в дневное время ($r = 0,31$; $p < 0,001$).

Индекс жесткости (SI) коррелировал со среднесуточными величинами систолического АД ($r = 0,20$; $p < 0,01$), пульсового АД ($r = 0,21$; $p < 0,01$) и среднего АД ($r = 0,17$; $p < 0,05$), с временным индексом для систолического АД ($r = 0,20$; $p < 0,01$), а также с дневной вариабельностью систолического АД ($r = 0,17$; $p < 0,05$), диастолического АД ($r = 0,18$; $p < 0,05$) и пульсового АД ($r = 0,21$; $p < 0,01$). В то же время нами не обнаружено ассоциаций между показателями суточного мониторирования АД и индексом отражения (RI) ($p > 0,05$).

Взаимосвязь жесткости артерий и индекса аугментации с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией

Нами были выявлены существенные различия в величине индекса аугментации у больных ЭГ с различным суточным профилем АД. Как следует из данных, представленных в таблице 2, его величина у лиц подгруппы «dipper», составив $15,6 \pm 14,8\%$, оказалась существенно ниже значений аналогичного показателя в группе пациентов с типом суточной кривой «non-dipper» ($21,6 \pm 13,4\%$, $p < 0,02$). Значения AIx у лиц категории «night-peaker» также были выше, чем в подгруппе «dipper», однако небольшая численность группы не позволила достичь уровня статистической значимости различий. Проведенный линейный множественный регрессионный анализ зависимости индекса аугментации AIx от величины суточного индекса продемонстрировал независимость данной ассоциации от возраста ($\beta = -0,19$; $p < 0,05$). По уровню цСАД, индекса жесткости и индекса отражения существенных различий в зависимости от суточного профиля АД нами выявлено не было ($p > 0,05$).

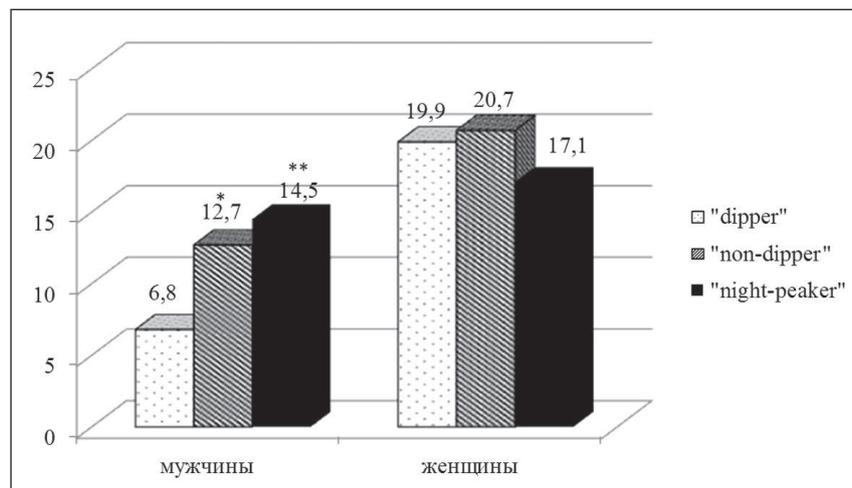
Таблица 2

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Параметр	«Night-peaker» (1)	«Non-dipper» (2)	«Dipper» (3)	P
AIx75, %	$16,2 \pm 9,1$	$16,6 \pm 10,4$	$12,9 \pm 12,4$	нз
AIx, %	$19,5 \pm 10,6$	$21,6 \pm 13,4$	$15,6 \pm 14,8$	$p_{2-3} < 0,02$
цСАД, мм рт. ст.	$143,8 \pm 22,5$	$145,2 \pm 23,2$	$142 \pm 19,3$	нз
SI, м/с	$7,34 \pm 1,20$	$7,53 \pm 1,07$	$7,47 \pm 1,27$	нз
RI, %	$43,0 \pm 23,4$	$44 \pm 19,9$	$38,7 \pm 15,4$	нз

Примечание: AIx — индекс аугментации; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; SI — индекс жесткости; RI — индекс отражения; нз — различия статистически незначимы.

Рисунок. Гендерные различия в величине индекса аугментации у пациентов с различным суточным профилем артериального давления



Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с лицами с суточным профилем АД «dipper».

Следует отметить, что выявленная закономерность была характерна только для мужчин, но не для женщин. Так, у мужчин величина индекса аугментации составила соответственно $6,8 \pm 11,5\%$, $12,7 \pm 10,9\%$ и $14,5 \pm 7,7\%$ для лиц категорий «dipper», «non-dipper» и «night-peaker» ($p < 0,05-0,01$). Для женщин значения аналогичных показателей составили $19,9 \pm 9,4\%$, $20,7 \pm 8,2\%$ и $17,1 \pm 9,9\%$ соответственно ($p > 0,05$) (рис.).

Данные дуплексного сканирования сонных артерий у больных эссенциальной гипертензией с различным суточным профилем артериального давления

При анализе данных дуплексного сканирования сонных артерий нами были получены следующие результаты. Оказалось, что в группе «dipper» толщина КИМ, составлявшая $0,60 \pm 0,15$ мм, была существенно меньше, чем в группе пациентов с ночной гипертензией ($0,69 \pm 0,17$; $p < 0,05$). Лица категории «non-dipper» занимали по величине данного показателя промежуточное значение (табл. 3). Частота

выявления утолщения КИМ более 0,9 мм оказалась максимальной в группе «night-peaker» и была сопоставима со значениями аналогичного показателя среди лиц категории «non-dipper» и существенно превышала его в группе пациентов с нормальным суточным профилем АД. Распространенность атеросклеротического процесса в каротидных артериях последовательно нарастала в ряду «dipper» — «non-dipper» — «night-peaker». Подобная тенденция прослеживалась как в группе мужчин с артериальной гипертензией ($64,8\% — 84,3\% — 85,7\%$), так и женщин ($71,8\% — 87,5\% — 92,3\%$) (табл. 3).

Обсуждение

При проведении данного исследования нами была выявлена ассоциация индекса аугментации со степенью снижения АД в ночное время у мужчин с АГ, но не у женщин. При этом показано, что наименьшими значениями индекса аугментации характеризуются пациенты с сохранным суточным профилем АД («dipper»). Кроме этого, продемонстрирована большая распространенность

Таблица 3

ДАННЫЕ ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ СУТОЧНЫМ ПРОФИЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	«Night-peaker» (1)	«Non-dipper» (2)	«Dipper» (3)	p
ТИМ, мм	$0,69 \pm 0,17$	$0,64 \pm 0,15$	$0,60 \pm 0,15$	$p_{1-3} < 0,05$
ТИМ > 0,9 мм, n (%)	19 (95%)	61 (92,4%)	50 (72,4%)	$p_{1,2-3} < 0,01$
Атеросклероз сонных артерий (наличие бляшек), n (%)	18 (90%)	55 (83,1%)	47 (68,1%)	$p_{1,2-3} < 0,05$

Примечание: ТИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; нз — различия статистически незначимы.

и выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий у лиц с недостаточным снижением АД во время сна («non-dipper» и «night-peaker») без существенных гендерных различий по данному показателю.

Известно, что в формирование суточного ритма АД вовлечен ряд нейрогуморальных механизмов, которые являются регуляторами сердечно-сосудистой системы и детерминированы фазами сна и пробуждения. Так, аргинин, вазопрессин, соматотропин, инсулин, стероидные гормоны и их метаболиты, адренокортикотропный гормон, эндогенные опиаты и простагландин E2 имеют 24-часовую циркадность [5]. Несомненна роль нервной регуляции (влияние центральной нервной системы, барорецепторный рефлекс) в этом процессе. В частности, J. Conwaj и соавторы (1983) показали, что ночное снижение АД сопряжено с изменением барорецепторной чувствительности [6]. Ранее нами продемонстрирована депрессия реакции LF-тренда спектра частоты сердечных сокращений у лиц с недостаточным снижением АД в ночное время при проведении ортостатической пробы, что трактовалось как проявление прогрессирующей барорефлекторной недостаточности [17]. А. В. Вальдман и соавторы (1988) полагают, что одним из механизмов снижения чувствительности барорефлекса у больных ЭГ может быть уменьшение растяжимости стенки аорты и нарушения физиологических взаимоотношений между барорецепторами и сосудистой стенкой [20].

С вышеуказанным положением согласуются полученные нами данные о возрастании величины индекса аугментации у пациентов с недостаточным ночным снижением АД. При этом только у мужчин наблюдалась ассоциация индекса аугментации с нарушением суточного профиля АД. У женщин подобной закономерности не наблюдалось. Косвенным объяснением этому может служить более молодой возраст мужчин, поскольку известно, что AIx играет большую роль в кардиальном ремоделировании у пациентов до 55 лет [9]. В более пожилом возрасте величина отраженной волны не нарастает, и AIx не повышается [10]. Вероятно, этим фактом можно объяснить отсутствие влияния индекса аугментации на суточный профиль АД у женщин, средний возраст которых составлял $57,4 \pm 6,7$ года (против $54,7 \pm 9,4$ года у мужчин).

В то же время необходимо отметить независимость ассоциации индекса аугментации с суточным профилем АД в нашем исследовании. Так, согласно полученным данным величина коэффициента корреляции индекса аугментации с возрастом составила 0,33 и была статистически значимой. При про-

ведении бивариантного корреляционного анализа оказалось, что зависимость индекса аугментации от возраста описывается следующей формулой: $AIx = -12,7 + 0,56 \times \text{возраст}$, то есть абсолютная разница в 2 года между группами «dipper» и «non-dipper» дает теоретическую разницу в индексе аугментации в 1,2–1,5%. В нашем же исследовании разница в величине индекса аугментации в описываемых группах составляла 6%, то есть не могла быть объяснена только различиями в возрасте. Поэтому мы делаем заключение о наличии ассоциации индекса аугментации с суточным профилем АД. Это наше предположение подтверждается данными линейного многофакторного регрессионного анализа, при проведении которого была выявлена независимая от возраста взаимосвязь величины суточного индекса с индексом аугментации.

Сходные данные приведены в ряде других исследований. Так, в исследовании Y. Li и соавторов (2007) у лиц категории «dipper» выявлены более низкие значения скорости распространения пульсовой волны и индекс аугментации [21]. R. Shinihata и соавторы (2008) в своем исследовании подчеркивают наличие взаимосвязи между индексом аугментации и суточным профилем АД у лиц до 60 лет, но не у более пожилых пациентов [16].

В литературе дискутируется вопрос о взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий с нарушенным суточным ритмом АД [22–24]. M. Muiesan и соавторы (1996) отметили достоверную корреляционную связь между степенью ночного снижения АД и наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях в группе больных от 48 до 64 лет [22]. E. I. Chatzistamatiou и соавторы (2012) отмечают большую толщину КИМ сонных артерий и скорость распространения пульсовой волны у лиц с ночной гипертензией [23]. В то же время S. Pierdomenico и соавторы (1997) при сравнении групп больных с АГ — «dipper» и «non-dipper», сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела, липидному спектру и курению, не установили значимых различий по распространенности атеросклеротических бляшек в сонных артериях [24]. В то же время авторы отметили наличие гендерных различий во взаимосвязи толщины КИМ с суточным профилем АД.

В нашем исследовании также установлена большая распространенность атеросклеротического поражения сонных артерий у лиц с нарушением суточного профиля АД в виде его недостаточного снижения в ночное время и/или у лиц с ночной гипертензией. Причинно-следственные отношения выявленных ассоциаций (как в отношении выраженности атеросклероза, так и возрастания

индекса аугментации) можно трактовать двояко: либо наличие ночной гипертензии, являясь следствием неадекватного ночного снижения АД, приводит к развитию структурных изменений сосудов (повышение жесткости, развитие атеросклероза), либо наличие поражения сонных артерий служит причиной неадекватного снижения АД вследствие ухудшения барорецепторного контроля с зон каротидного синуса. Кроме этого, логично предположить возможность формирования «замкнутого порочного круга», когда наличие структурных изменений каротидных артерий приводит к нарушению барорецепторных механизмов регуляции АД и развитию патологических форм суточной ритмики последнего с ускоренным повреждением сосудистого русла.

Заключение

В нашем исследовании выявлена ассоциация индекса аугментации со степенью снижения АД в ночное время у мужчин с артериальной гипертензией, но не у женщин. При этом показано, что у пациентов с сохраненным суточным профилем АД регистрировались наименьшие значения индекса аугментации. Кроме этого, продемонстрирована большая выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий у лиц с недостаточным снижением АД во время сна («non-dipper», «night-reaker») без существенных гендерных различий по данному показателю.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В. С. Моисеева. М., 1999. 234 с. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YV. Blood pressure monitoring: methodological aspects and clinical significance. Ed. Moiseyev VS. Moscow, 1999. 234 p. In Russian].
2. Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 1989;2(2 Pt 2):50S–54S.
3. Verdecchia P, Porcellati C. Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis. *Am J Hypertens.* 1993;6(6 Pt 2):207–210.
4. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama. *Japan J Hypertens.* 1998;16(7):971–975.
5. Portaluppi F, Cortelli P, Provini F, Plazzi G, Manfredini R, Lugaresi E. Alterations of sleep and circadian blood pressure profile. *Blood Press Monit.* 1997;2(6):301–313.
6. Conway J, Boon N, Jones JV, Sleight P. Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal. *Hypertension.* 1983;5(5):746–748.
7. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension.* 2007;50(1):154–160.
8. Кисляк О. А., Стародубова А. В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum.* 2009;11 (10). URL: con-med.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516. [Kislyak OA, Starodubova AV. Significance of determination of arterial stiffness and central pressure to assess cardiovascular risk and treatment outcomes of patients with hypertension. *Consilium Medicum* 2009;11(10). URL: con-med.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516. In Russian].
9. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR et al. ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753–1760.
10. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012;1(4): pii: cvd.2012.012016. doi: 10.1258/cvd.2012.012016
11. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;39(3):735–738.
12. Бастриков О. Ю., Григоричева Е. А., Белов В. В. Ассоциация показателей артериальной жесткости с ремоделированием сердечно-сосудистой системы у лиц с разным уровнем артериального давления. *Артериальная гипертензия.* 2014;20(3):166–171. [Bastrikov OJ, Grigoricheva EA, Belov VV. The association of arterial stiffness with remodeling of the cardiovascular system in patients with different levels of blood pressure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20(3):166–171. In Russian].
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1865–1871.
14. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens.* 2007;25(6):1233–1239.
15. Li LH, Li Y, Huang QF, Sheng CS, Staessen JA, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension and arterial stiffness in a Chinese population. *Blood Press Monit.* 2008;13(3):157–1579.
16. Shinohata R, Nakatsu T, Yuki Y, Nishitani A, Mashima K, Toyonaga S et al. Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2008;26(3):535–543.
17. Полупанов А. Г., Ческидова Н. Б., Романова Т. А., Джумагулова А. С. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2014;20 (2):113–119. [Polupanov AG, Cheskidova NB, Romanova TA, Dzhumagulova AS. The association between heart rate variability and daily profile of blood pressure in patients with essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20(2):113–119. In Russian].
18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Desvarieux M et al. Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):346–349.
19. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1991;337(8752):1235–1243.

20. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Барорецепторные рефлексы. Ленинград: Наука, 1988. 143 с. [Waldman AV, Almazov VA, Tsyrlin VA. Baroreceptor reflexes. Leningrad: Science, 1988. 143 p. In Russian].

21. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension*. 2007;50(2):333–339.

22. Muiesan ML, Pasini G, Salvetti M, Calebich S, Zulli R, Castellano M et al. Cardiac and vascular structural changes. Prevalence and relation to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. *Hypertension*. 1996;27(5):1046–1052.

23. Chatzistamatiou EI, Moustakas GN, Veioglanis S, Papoutsis D, Memo G, Tsioufis C. Nocturnal hypertension: poor correlation with office blood pressure but strong prognostic factor for target organ damage. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(4):263–272.

24. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, Costantini F, Romano F, Schiavone C et al. Arterial disease in dipper and non-dipper hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1997;10 (5 Pt 1):511–518.

Информация об авторах:

Полупанов Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б. Н. Ельцина, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова;

Мамасаидов Жахонгир Абдимуталибович — аспирант медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б. Н. Ельцина;

Гелесханова Юлия Николаевна — аспирант Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова;

Алимбекова Динара Бекболотовна — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова;

Ческидова Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова;

Романова Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, заведующая отделением артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова;

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова.

Author information:

Andrey G. Polupanov, MD, DSc, Professor, Faculty of Medicine, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, Leading Researcher, Arterial Hypertension Department, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov;

Jahongir A. Mamasaidov, MD, Postgraduate Student, Faculty of Medicine, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin;

Julia N. Geliskhanova, MD, Postgraduate Student, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov;

Dinara B. Alimbekova, MD, Research Assistant, Arterial Hypertension Department, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov;

Natalia B. Cheskidova, MD, PhD, Senior Researcher, Arterial Hypertension Department, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov;

Tatiana A. Romanova, MD, PhD, DSc, Head, Arterial Hypertension Department, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov;

Ainagul S. Dzhumagulova, MD, PhD, DSc, Professor, Director, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov.

Метаболический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

А. А. Жлоба^{1,2}, Т. Ф. Субботина^{1,2}, Е. С. Алексеевская^{1,2},
О. М. Моисеева², Т. А. Дружкова², Е. В. Жидулева²,
Н. Д. Гаврилюк², О. Б. Иртыга², Е. В. Лоцман¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактная информация:

Жлоба Александр Анатольевич,
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
Минздрава России, ул. Л. Толстого,
д. 6–8, корп. 3, Санкт-Петербург, Россия,
197022.
Тел.: +7(812)338–71–08.
E-mail: zhloba@mail.spbnit.ru

*Статья поступила в редакцию
02.06.15 и принята к печати 02.09.15.*

Резюме

Цель исследования — оценить концентрацию метилированных производных L-лизина и L-аргинина у пациентов с нарушением кровообращения. **Материалы и методы.** Исследованы образцы плазмы крови 151 пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе 86 пациентов с аневризмой аорты и 47 — с аортальным стенозом, а также здоровых лиц двух возрастных групп. Концентрацию триметил-L-лизина (ТМЛ), асимметричного диметил-L-аргинина (АДМА) и симметричного диметил-L-аргинина (СДМА) определяли методом жидкостной хроматографии после твердофазной экстракции. **Результаты.** У всех пациентов вне зависимости от диагноза наблюдалось снижение уровня ТМЛ, но повышение концентрации АДМА и СДМА относительно здоровых лиц ($p < 0,001$). Эти сдвиги сопровождались параллельным увеличением концентрации молочной кислоты у пациентов. Снижение концентрации ТМЛ в подгруппе пациентов с аортальным стенозом, характеризовавшейся отсутствием различий со здоровыми лицами по значениям соотношения лактат/пируват и уровню гомоцистеина, было менее выражено в сравнении с лицами с аневризмой аорты ($p < 0,05$). Статистической связи между уровнями ТМЛ и АДМА, СДМА в исследовании не обнаружено. **Выводы.** У пациентов с различными причинами нарушения кровообращения обнаружен сдвиг в содержании в крови маркеров митохондриальной и эндотелиальной дисфункции. Определение уровня ТМЛ в крови позволяет на системном уровне оценить нарушение метилирования белков в организме. Кроме того, ТМЛ, являясь предшественником карнитина, характеризует вклад в дисфункцию митохондрий изменения транспорта жирных кислот.

Ключевые слова: триметиллизин, асимметричный диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, эндотелиальная дисфункция, митохондриальная дисфункция

Для цитирования: Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Алексеевская Е. С., Моисеева О. М., Дружкова Т. А., Жидулева Е. В., Гаврилюк Н. Д., Иртыга О. Б., Лоцман Е. В. Метаболический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):587–594. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-587-594.

Trimethyl-L-lysine, the metabolic precursor of carnitine, and methylated derivatives of arginine in patients with cardiovascular diseases

A. A. Zhloba^{1,2}, T. F. Subbotina^{1,2}, E. S. Alekseevskaya^{1,2},
O. M. Moiseeva², T. A. Druzhkova², E. V. Zhiduleva²,
N. D. Gavrilyuk², O. B. Irtyuga², E. V. Lotzman¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Aleksandr A. Zhloba,
First Pavlov State Medical University of St.
Petersburg, 6–8 L. Tolstoy street, building 3,
St Petersburg, 197022 Russia.
Phone: +7(812)338–71–08.
E-mail: zhloba@mail.spbnit.ru

Received 2 June 2015; accepted
2 September 2015.

Abstract

Objective of the present study was to estimate the concentrations of methylated derivatives of L-lysine and L-arginine in patients with blood circulation disorders. **Design and methods.** We examined plasma samples of 151 patients with cardiovascular diseases, including 86 patients with aortic aneurysm and 47 with aortic stenosis, as well as normal subjects divided in two age groups. The concentrations of trimethyl-L-lysine (TML), symmetric dimethyl-L-arginine (SDMA) and asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA) were determined by liquid chromatography after solid phase extraction. **Results.** Decreased TML level was found in all patients, regardless of diagnosis, but there was an increase in ADMA and SDMA concentrations in comparison to healthy individuals ($p < 0,001$). These changes were accompanied by an increase in the concentration of lactic acid. TML decline was lower in the subgroup of patients with aortic stenosis compared to the subgroup with aortic aneurysm ($p < 0,05$), and there was no difference in lactate/pyruvate ratio and homocysteine level compared to healthy people. No significant correlations between TML and ADMA, TML and SDMA were found. **Conclusions.** Patients with different cardiovascular disorders demonstrate an altered level of markers of mitochondrial and endothelial dysfunction. Determination of blood TML level allows monitoring of protein methylation in the body. Being a precursor of carnitine, TML may characterize the changes in fatty acids transport relating to mitochondrial dysfunction development.

Key words: trimethyllysine, asymmetric dimethylarginine, symmetrical dimethylarginine, endothelial dysfunction, mitochondrial dysfunction

For citation: Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, Moiseeva OM, Druzhkova TA, Zhiduleva EV, Gavrilyuk ND, Irtyuga OB, Lotzman EV. Trimethyl-L-lysine, the metabolic precursor of carnitine, and methylated derivatives of arginine in patients with cardiovascular diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):587–594. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-587-594.

Введение

Производные основных аминокислот — триметил-L-лизин (ТМЛ), асимметричный диметил-L-аргинин (АДМА) и симметричный диметил-L-аргинин (СДМА) — имеют различное значение для метаболизма и его регуляции. В отличие от СДМА и АДМА, ТМЛ является исходным эндогенным метаболитом, используемым в биосинтетической цепи реакций. В результате этого пути биосинтеза в клетках образуется переносчик жирных кислот карнитин [1]. Сам же ТМЛ образуется в результате протеолиза внутриклеточных белков, прежде всего гистонов, в которых остаток аминокислоты лизина интенсивно метилируется [2]. В связи с этим, с одной стороны, концентрация свободного ТМЛ в плазме крови зависит от протеолиза метилированных гистонов и других белков [3], а с другой — дает представление об интенсивности эндогенного образования карнитина. АДМА и СДМА высвобождаются в плазму крови также в результате протеолиза клеточных белков, но уровень эндогенного ингибитора NO-синтазы АДМА в крови в большей степени зависит от скорости его катаболизма, а уровень СДМА — от нарушения экскреторной функции почек [4, 5]. Диагностическое значение метилированных продуктов аргинина изучено в большей степени, чем ТМЛ. С учетом значения ТМЛ в образовании карнитина диагностическое значение этого метаболита может состоять в прояснении причин нарушения транспорта жирных кислот в клетке и ацилкарнитинов в крови.

Материалы и методы

Были исследованы образцы крови 151 пациента (94 мужчины и 57 женщин) в возрасте 61 (54–64) года. Аневризма восходящего отдела аорты ($n = 86$) и аортальный стеноз ($n = 47$) диагностированы у 133 пациента. Диагноз аортального стеноза и дилатации аорты подтвержден на основании стандартного протокола трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате «Vivid 7» (GE, США) согласно Европейским/Американским рекомендациям по эхокардиографии [6]. Основным критерием отбора пациентов в исследование была пиковая скорость на аортальном клапане (V_{max}) более 3,0 м/с и расширение восходящего отдела аорты более 40 мм. В качестве подгруппы без патологии аорты и аортального клапана были обследованы пациенты с факторами риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет) и больные ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n = 18$). У большинства пациентов в анамнезе была системная артериальная гипертензия ($n = 136$). У 23 пациентов из 151 был диагностиро-

ван сахарный диабет 2 типа и у 13 пациентов — нарушение толерантности к глюкозе. Функция почек у всех пациентов была сохранной. Для группы сравнения были исследованы образцы от добровольных доноров крови: (1) 34 человека (6 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет; (2) 30 здоровых лиц (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 30 до 61 года. Критериями включения в группы сравнения были удовлетворительное самочувствие, отсутствие хронических заболеваний и острых воспалительных процессов по результатам анкетирования. Артериальное давление у всех здоровых лиц на момент забора крови не превышало нормативных значений, индекс массы тела находился в пределах от 19 до 25 кг/м². Во всех случаях было дано информированное согласие на анонимное использование полученных в результате исследования данных. Материал исследования — плазма крови, взятая из кубитальной вены утром натощак в вакутейнеры с цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Образцы плазмы до анализа хранили при температуре -80°C .

Концентрацию ТМЛ, АДМА и СДМА в плазме определяли методом жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектором после твердофазной экстракции с использованием катионообменных картриджей «Oasis MCX 1 cc 30 мг» (Waters Corp., США) с последующей дериватизацией ортофталевым альдегидом (OPA) [7–9]. В нашей модификации пробы готовили следующим образом: 500 мкл 12,5 мкМ раствора гомо-Арг на фосфатном буфере (рН 6,86) в качестве внутреннего стандарта смешивали с 500 мкл образца (плазма крови), через 30 минут центрифугировали в течение 15 минут при 8000 об/мин при комнатной температуре. Образцы плазмы с внутренним стандартом подвергались процедуре твердофазной экстракции: картриджи, помещенные в прибор для экстракции под контролируемым пониженным давлением (вакуумный насос «GAST DOA-P 504 BN», Gast Manufacturing, США), промывали 1 мл метанола; уравнивали путем медленного (1 мл/мин) пропускания фосфатного буфера рН 6,86. Приготовленный образец плазмы крови с внутренним стандартом наносили на поверхность твердой фазы картриджа, пропускали через картридж (0,5 мл/мин) и промывали последовательно 1 мл воды и 1 мл метанола. Элюцию положительно заряженных аминокислот и их производных со скоростью 0,1 мл/мин проводили с использованием 250 мкл смеси концентрированного водного аммиака/воды/метанола в пропорции 10:40:50, доведенной 10N NaOH до рН 12,6. Полученную пробу использовали в ходе автоматического ввода 0,5 мкл в хроматографическую систему

с аутосамплером «Agilent 1100» (Agilent Technologies, США), позволяющую получение флуоресцентных производных одновременно с вводом. Для этого был использован раствор ОРА (5,4 мг/мл) в боратном буфере рН 8,5 с 0,4 % меркаптопропионовой кислоты. Для анализа использовали обращенно-фазные колонки производства Zorbax, специализированные для аминокислотного анализа, как это описано ранее [10]. Измерение флуоресценции элюата проводили при длине волны возбуждения 340 нм и испускания 455 нм. Коэффициент вариации результатов при многократном введении одной и той же пробы в отношении ТМЛ составлял 5,2 %, а при анализе проб, приготовленных отдельно друг от друга — 5,5 %. Предел детектирования ТМЛ с указанным разбросом данных составлял $0,03 \pm 0,01$ мкМ.

Концентрацию молочной кислоты (МК, лактат) в плазме крови определяли колориметрически с помощью лактатоксидазного теста по набору Витал Девелопмент Корпорэйшн (Россия). Концентрацию пировиноградной кислоты (ПВК, пируват) определяли в безбелковом ультрафильтрате плазмы энзиматическим методом с использованием лактатдегидрогеназы [11].

Концентрацию общего гомоцистеина (оГци) определяли ранее описанным методом [12–14].

Исследование уровня глюкозы, креатинина, трансаминаз и сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови осуществляли с помощью стандартных наборов фирмы Roche для биохимического анализатора «Cobas Integra 400 Plus». Определение концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Abbott Clinical Chemistry».

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ SPSS 16. Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме (Q1–Q3)). Для оценки межгрупповых различий использован непараметрический критерий Манна-Уитни. В случае сравнения более двух групп уровни значимости различий приведены с учетом поправки Бонферрони. Корреляционный анализ проведен с применением критерия Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДГРУПП ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА И НАЛИЧИЯ ПАТОЛОГИИ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель, Ме (25–75 перцентиль)	Пациенты с аневризмой аорты	Пациенты с аортальным стенозом	Пациенты с ИБС
Количество пациентов, n	86	47	18
Возраст, годы	60 (52–63)	62 (58–66)	59 (53–63)
Гендерный состав, м/ж	64/22	21/26	9/9
ИМТ, кг/м ²	28,7 (25,7–31,6)	28,7 (24,0–32,9)	32,7 (28,1–36,2)
Офисное САД, мм рт. ст.	140 (120–150)	140 (130–150)	140 (120–155)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	80 (70–90)	80 (75–90)	80 (80–95)
Глюкоза, мМ	5,4 (4,9–5,8)	5,6 (5,2–6,1)	6,0 (5,4–6,8) *p < 0,01
Креатинин, мкМ	77 (66–90)	70 (64–83)	80 (70–98)
Общий холестерин, мМ	4,9 (4,0–5,8)	5,1 (4,2–6,0)	5,3 (4,7–6,0)
Холестерин ЛПНП, мМ	2,9 (2,1–3,7)	3,2 (2,4–3,9)	3,0 (2,2–3,9)
Холестерин ЛПВП, мМ	1,2 (1,0–1,3)	1,2 (0,9–1,4)	1,1 (1,0–1,3)
Триглицериды, мМ	1,4 (1,0–1,9)	1,4 (1,0–1,8)	1,8 (1,4–2,6) *#p < 0,05
С-реактивный белок, мг/л	1,7 (0,7–5,0)	1,9 (0,8–3,5)	2,0 (1,3–3,2)
Аланинаминотрансфераза, Е/л	20,5 (17,5–25,3)	19,0 (17,3–23,3)	22,0 (16,0–36,0)
Аспаратаминотрансфераза, Е/л	21,0 (18,0–28,0)	24,0 (20,0–26,0)	20,0 (17,0–27,0)
Общая креатинкиназа, Е/л	89,5 (60,5–102,3)	68,5 (37,5–95,0)	78,0 (43,0–139,0)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; * — различия с подгруппой пациентов с аневризмой аорты; # — различия с подгруппой пациентов с аортальным стенозом. Данные представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты и обсуждение

Группа пациентов в целом характеризовалась умеренными отклонениями концентраций рутинных биохимических показателей от референтных значений: глюкоза 5,5 (5,1–5,9) мМ, креатинин 76,0 (66,0–90,0) мкМ, общий холестерин 5,0 (4,2–5,8) мМ, холестерин ЛПНП 3,0 (2,2–3,8) мМ, холестерин ЛПВП 1,2 (1,0–1,4) мМ, ТАГ 1,5 (1,0–1,9) мМ, СРБ 1,8 (0,8–4,0) мг/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 20 (17–24) Е/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 21 (19–27) Е/л и общая креатинфосфокиназа (КФК) 83 (54–100) Е/л. У пациентов с факторами риска и ИБС без патологии аорты в сравнении с остальными пациентами был выявлен более высокий уровень ТАГ ($p < 0,05$ для обеих подгрупп), а также существенно более высокий уровень глюкозы по отношению к лицам с аневризмой аорты ($p = 0,009$) (табл. 1).

Маркеры эндотелиальной дисфункции — АДМА и СДМА — не различаясь между обследованными подгруппами пациентов, были выше ($p < 0,001$) в каждой из подгрупп по сравнению с обеими группами доноров (табл. 2) (рис. 1, А). По уровню АДМА доноры не различались, в то время как СДМА у более молодых лиц был ниже ($p < 0,001$), чем в группе доноров 2 (Рис. 1, Б).

Уровень ТМЛ, в отличие от метилированных производных аргинина, в группе пациентов в целом по сравнению со здоровыми донорами снижался — в 1,61 и 1,75 раза (по медиане) для групп сравнения 1 и 2 соответственно ($p < 0,001$). Снижение концентрации ТМЛ относительно здоровых лиц наблюдалось во всех подгруппах пациентов (рис. 2), сопровождаясь в каждой подгруппе повышением

уровня МК (табл. 2). Следует отметить, что у лиц с аортальным стенозом снижение уровня ТМЛ было менее выражено, чем у пациентов с аневризмой ($p = 0,045$) (табл. 2, рис. 2).

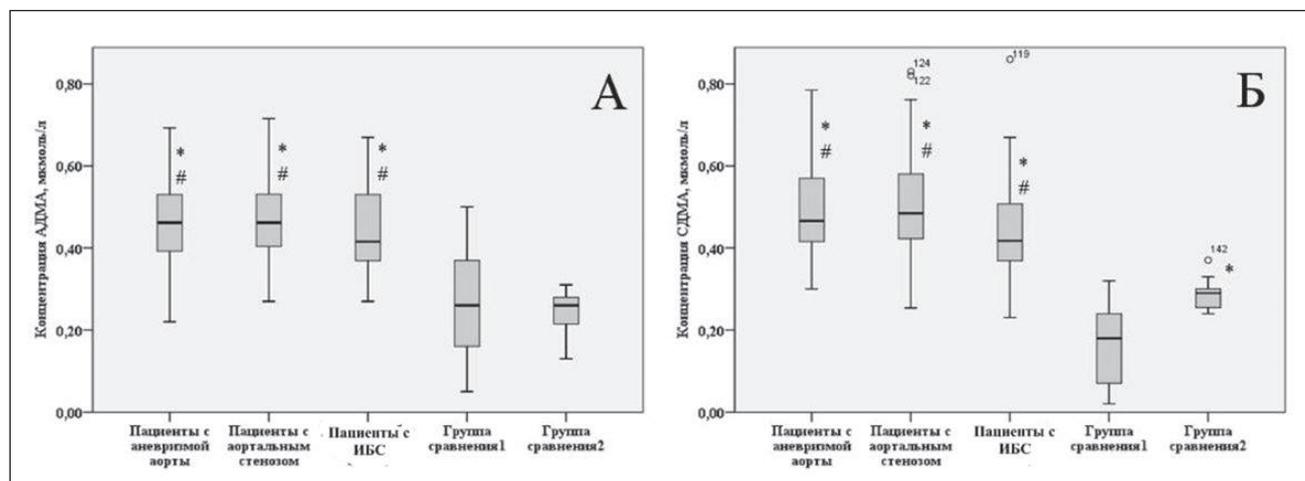
Кроме этого, пациенты с аортальным стенозом, в отличие от пациентов других подгрупп, характеризовались отсутствием различий с группой сравнения 1 по уровню оГци и соотношению МК/ПВК (табл. 2). Уровень ТМЛ между группами сравнения не различался, хотя у лиц старшего возраста (группа сравнения 2) наблюдался больший разброс значений данного анализа (рис. 2).

Референтный интервал для ТМЛ по группам сравнения 1 и 2 составил 0,36–0,76 и 0,32–0,78 мкмоль/л соответственно (диапазон концентраций у здоровых лиц с 10 по 90 перцентиль). Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований [15].

У пациентов в целом обнаружена отрицательная статистическая связь между концентрацией ТМЛ и значением соотношения МК/ПВК ($r_s = -0,39$; $p < 0,001$), в то время как в отношении показателей АДМА, СДМА, СРБ, индекса массы тела, АЛТ, АСТ и КФК связей с уровнями МК/ПВК и ТМЛ не обнаружено.

При сердечно-сосудистых заболеваниях параллельно с эндотелиальной дисфункцией нарастает нарушение митохондриального энергетического метаболизма [16]. Увеличение содержания МК и ПВК в крови связывают с торможением использования интермедиатов катаболизма глюкозы в цикле трикарбоновых кислот [17]. При отсутствии первичной митохондриальной дисфункции развитие

Рисунок 1. Концентрации метилированных производных аргинина в группах сравнения и пациентов с патологией аорты и аортального клапана



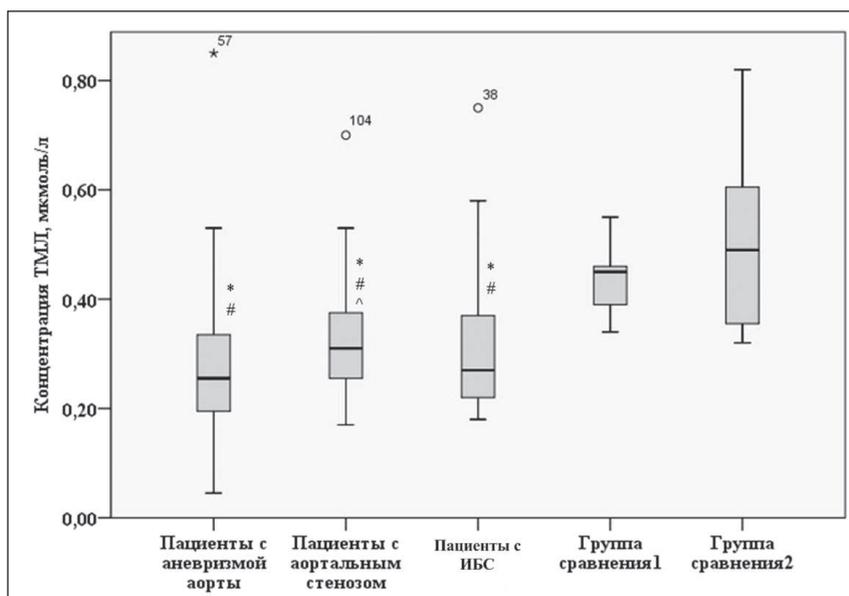
Примечание: А) АДМА — асимметричный диметиларгинин; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — значимые различия с группой сравнения 1 ($p < 0,001$); # — значимые различия с группой сравнения 2 ($p < 0,001$). Б) СДМА — симметричный диметиларгинин; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — значимые различия с группой сравнения 1 ($p < 0,001$); # — значимые различия с группой сравнения 2 ($p < 0,001$).

ЗНАЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ

Показатель, Ме (25–75 перцентиль)	Группа сравнения 1	Пациенты с аневризмой аорты	Пациенты с аортальным стенозом	Пациенты с ИБС
Количество пациентов, n	34	86	47	18
Возраст, годы	22 (21–22)	60 (52–63)	62 (58–66)	59 (53–63)
Гендерный состав, м/ж	6/28	64/22	21/26	9/9
АДМА, мкМ	0,26 (0,16–0,37)	0,46 (0,39–0,53) *p < 0,001	0,46 (0,39–0,53) *p < 0,001	0,42 (0,36–0,53) *p < 0,001
СДМА, мкМ	0,18 (0,07–0,24)	0,47 (0,41–0,57) *p < 0,001	0,48 (0,42–0,60) *p < 0,001	0,42 (0,36–0,52) *p < 0,001
Общий гомоцистеин, мкМ	5,8 (4,8–6,7)	8,0 (5,7–9,8) *p < 0,001	6,2 (4,6–9,0)	7,0 (6,4–8,2) *p < 0,05
ТМЛ, мкМ	0,45 (0,39–0,47)	0,25 (0,19–0,34) *p < 0,001	0,31 (0,25–0,38) *p < 0,001 #p < 0,05	0,27 (0,21–0,38) *p < 0,001
МК, мМ	0,62 (0,50–0,73)	1,08 (0,83–1,46) *p < 0,001	1,07 (0,85–1,49) *p < 0,001	1,32 (1,01–2,48) *p < 0,001
Пировиноградная кислота, мкМ	66,0 (32,6–87,0)	64,4 (40,3–75,3)	81,0 (49,1–97,1)	48,3 (38,8–58,4) ^p < 0,05
МК/ПВК	14 (8–18)	20 (15–25) *p < 0,001	15 (11–21)	27 (22–41) *p < 0,001 #p < 0,01 ^p < 0,001

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; АДМА — асимметричный диметиларгинин; СДМА — симметричный диметиларгинин; ТМЛ — триметиллизин; МК — молочная кислота; МК/ПВК — отношение лактат/пируват; * — различия с группой сравнения; # — различия с подгруппой пациентов с аневризмой аорты; ^ — различия с подгруппой пациентов с аортальным стенозом. Данные представлены в виде медианы и квартилей.

Рисунок 2. Концентрация триметиллизина в группах сравнения и у пациентов с патологией аорты и аортального клапана



Примечание: ТМЛ — триметиллизин; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — значимые различия с группой сравнения 1 (p < 0,001); # — значимые различия с группой сравнения 2 (p < 0,01); ^ — значимые различия с подгруппой пациентов с аневризмой аорты (p < 0,05).

заболевания, в данном клиническом случае — патологии аорты, аортального клапана и ИБС, связано с формированием вторичной митохондриальной дисфункции и нарушением сигнальных путей, ведущих к обновлению митохондрия [11]. При этом помимо окислительного фосфорилирования в той или иной степени могут быть затронуты другие митохондриальные метаболические процессы, включая реакции пируват- и глициндекарбоксилазного комплексов, утилизацию аминокислот с разветвленной цепью и донаторов пропионилкарнитина (анаплеротическая дисфункция) [18], реакции биосинтеза мочевины, липоевой кислоты, креатина, стероидных гормонов и других метаболитов. В частности, функция митохондрия в части транспорта жирных кислот у пациентов изученных групп зависит от снижения уровня ТМЛ, в особенности у пациентов с аневризмой аорты. Рассматривая этот метаболит не только как продукт протеолиза, но и в качестве предшественника карнитина, допустимо предположить, что при снижении продукции ТМЛ ограничивается возможность образования ацилкарнитинов.

Гипометилирование по остатку лизина специфических сайтов ядерных гистонов связано с нарушением накопления жировой ткани и, в частности, реализуется через гены, регулируемые ядерным рецептором PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma рецептора, активируемого пероксисомным активатором, гамма) [19]. Ранее нами было показано снижение в плазме крови концентрации PGC1 α (PPAR γ coactivator-1 alpha) — транскрипционного коактиватора многих ядерных рецепторов (включая и PPAR γ) и факторов транскрипции, являющегося ключевым регулятором экспрессии генов митохондриальных белков и биогенеза митохондрий, на фоне прогрессирования лактоацидоза и роста концентрации ПВК в крови пациентов с патологией выходного тракта левого желудочка [11]. С учетом обнаруженной в ходе данного исследования ассоциации низкого уровня ТМЛ с повышением соотношения МК/ПВК можно предположить, что гипометилирование (или активация деметилирования) гистонов вносит вклад в нарушение ядерно-митохондриального взаимодействия у обследованных пациентов.

Как показано в данной работе, содержание ТМЛ в плазме крови, в отличие от уровней метилированных продуктов аргинина, снижается. АДМА, СДМА и ТМЛ возникают в результате процессов протеолиза [3]. Различия в белковых источниках АДМА и СДМА, с одной стороны, и ТМЛ — с другой, состоит в том, что источники первых, помимо гистонов, сосредоточены не только в хроматине,

а также и в быстро обновляемых регуляторных белках и белках, связанных с процессом трансляции [20]. Этим, возможно, объясняется разнонаправленное изменение в содержании ТМЛ и АДМА в крови пациентов изученных групп и отсутствие статистической связи между концентрациями данных аналитов.

Выводы

Таким образом, у пациентов с различными причинами нарушения кровообращения обнаружен сдвиг в содержании в крови маркеров митохондриальной и эндотелиальной дисфункции. Использование общепринятых метаболических показателей нарушения функции митохондрий, дополненное определением уровня ТМЛ в крови позволяет более полно оценить реакции нарушения метилирования белков и развитие митохондриальной дисфункции у больных с нарушениями кровообращения. При нарушениях кровообращения различного генеза нарушается не только транспорт жирных кислот в крови в составе липопротеинов, но и клеточный их транспорт. Значительное нарушение клеточного метаболизма обнаруживается в виде сдвига в спектре метилированных продуктов основных аминокислот. По-видимому, нарушение метаболических процессов, связанных с утилизацией жирных кислот, может быть дополнительно охарактеризовано определением ТМЛ в плазме крови.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare not conflict of interest.

Список литературы / References

1. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J.* 2002;361(Pt 3):417–429.
2. Paik WK, Kim S, Lim IK. Protein methylation and interaction with the antiproliferative gene, BTG2/TIS21/Pc3. *Yonsei Med J.* 2014;55(2):292–303. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.292.
3. Servillo L, Giovane A, Cautela D, Castaldo D, Balesrieri ML. Where does Ne-trimethyllysine for the carnitine biosynthesis in mammals come from? *PLoS ONE.* 2014;9(1): e84589. doi:10.1371/journal.pone.0084589.
4. Wilson Tang WH, Tong W, Shrestha K, Wang Z, Levison BS, Delfraino B et al. Differential effects of arginine methylation on diastolic dysfunction and disease progression in patients with chronic systolic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29(20):2506–2513. doi: 10.1093/eurheartj/ehn360.
5. Жлоба А. А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007;6(3):4–14. [Zhloba AA. ADMA as endogenous inhibitor of eNOS and as a marker of endothelial vasomotor dysfunction development. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2007;6(3):4–14. In Russian].

6. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):1–25. doi: 10.1093/ejehocard/jen303.
7. Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong, S, van Leeuwen PA. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem.* 2002;303(2):131–137.
8. Schwedhelm E. Quantification of ADMA: analytical approaches. *Vasc Med.* 2005;10(Suppl. 1): S89–95.
9. Гилинский М. А., Айзман Р. И., Корощенко Г. А., Латышева Т. В., Новоселова Т. И., Петракова Г. М. и др. Метиларгинины у крыс в глицириновой модели острой почечной недостаточности. *Бюллетень СО РАМН.* 2010;30 (4):82–86. [Gilinsky MA, Ayzman RI, Koroshchenko GA, Latysheva TV, Novoselova TI, Petrakova GM et al. Methylarginines in glycerol induced acute renal failure of rat. *Byulleten' SO RAMN = The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2010;30 (4):82–86. In Russian].
10. Zhloba AA, Subbotina TF, Lupan DS, Bogova VA, Kusheleva OA. Arginine and lysine as products of basic carboxypeptidase activity associated with fibrinolysis. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2012;6 (3):261–265. doi: 10.1134/S1990750812030158.
11. Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, Moiseeva OM, Gavrilyuk ND, Irtyuga OB. The level of circulating PGC1 α in cardiovascular diseases. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2015;9(2):143–150. doi: 10.1134/S1990750815020158.
12. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatography B.* 2004;800(1–2):275–280.
13. Жлоба А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2009;(1):49–60. [Zhloba AA. Laboratory diagnosis in hyperhomocysteinemia. *Kliniko-laboratornyi konsilium.* 2009;(1):49–60. In Russian].
14. Zhloba AA, Subbotina TF. Homocysteinylated score of high-molecular weight plasma proteins. *Amino Acids.* 2014;46 (4):893–899. doi: 10.1007/s00726–013–1652–4.
15. Midttun Ø, Kvalheim G, Ueland PM. High-throughput, low-volume, multianalyte quantification of plasma metabolites related to one-carbon metabolism using HPLC–MS/MS. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(6):2009–2017. doi: 10.1007/s00216–012–6602–6.
16. Yu E, Mercer J, Bennett M. Mitochondria in vascular disease. *Cardiovasc Res.* 2012;95(2):173–182. doi: 10.1093/cvr/cvs111.
17. Phypers B, Pierce JMT. Lactate physiology in health and disease. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care. Pain.* 2006;6(3):128–132. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkl018.
18. Жлоба А. А., Маевская Е. Г. Дисфункция анаплеротического пути энергетического метаболизма от аминокислот к сукцинату у лиц старшей возрастной группы. *Артериальная гипертензия.* 2011;17(1):74–78. [Zhloba AA, Maevskaya EG. The dysfunction of anaplerotic pathway of energy metabolism from amino acids to succinate in the elderly. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2011;17(1):74–78. In Russian].
19. Lee J, Saha PK, Yang QH, Lee S, Park JY, Suh Y et al. Targeted inactivation of MLL3 histone H3-Lys-4 methyltransferase activity in the mouse reveals vital roles for MLL3 in adipogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(4):19229–19234. doi: 10.1073/pnas.0810100105.
20. Obianyo O, Thompson PR. Kinetic mechanism of protein arginine methyltransferase 6 (PRMT6). *J. Biol. Chem.* 2012;287 (8):6062–6071. doi: 10.1074/jbc.M111.333609.

Информация об авторах:

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник, руководитель группы протеомики Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимического мониторинга отдела биохимии Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник группы протеомики Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексева Елизавета Сергеевна — научный сотрудник отдела биохимии Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, младший научный сотрудник группы протеомики Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дружкова Татьяна Александровна — врач-кардиолог ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жидулева Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гаврилюк Наталья Дмитриевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иртыга Ольга Борисовна — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лоцман Елизавета Викторовна — студентка ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Aleksandr A. Zhloba, MD, PhD, DSc in Medicine, Professor, Head, Biochemistry Department, Scientific Research Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher and Head, Proteomics Group, Institute of Molecular Biology and Genetics, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tatyana F. Subbotina, MD, PhD, DSc in Medicine, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, Biochemistry Department, Scientific Research Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher, Proteomics Group, Institute of Molecular Biology and Genetics, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elizaveta S. Alekseevskaya, Researcher, Biochemistry Department, Scientific Research Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Junior Research Associate, Proteomics Group, Institute of Molecular Biology and Genetics, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc in Medicine, Professor, Head, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Deputy Director, Institute of Heart and Vessels, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tatyana A. Druzhkova, MD, Cardiologist, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina V. Zhiduleva, MD, Junior Researcher, Research Laboratory for Cardiomyopathies, Institute of Heart and Vessels, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Natalya D. Gavrilyuk, MD, Junior Researcher, Research Laboratory for Cardiomyopathies, Institute of Heart and Vessels, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Olga B. Irtyuga, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory for Cardiomyopathies, Institute of Heart and Vessels, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elizaveta V. Lotsman, Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Полиморфизм S19W гена аполипопротеина A5 и эффективность терапии аторвастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом 2-го типа

С. А. Скорюкова¹, М. В. Ким², А. А. Быстрова^{1,2},
А. Ю. Бабенко^{1,2}, Е. И. Баранова^{1,2}, С. Н. Пчелина¹

¹ 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

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

Контактная информация:

Скорюкова Светлана Анатольевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Статья поступила в редакцию
24.07.15 и принята к печати 17.11.15.

Резюме

Цель исследования — сравнить эффективность монотерапии аторвастатином и комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с различными генотипами полиморфизма S19W гена аполипопротеина A5 (APOA5). **Материалы и методы.** Обследовано 135 больных СД 2-го типа, 114 женщин и 21 мужчина (средний возраст — $59,34 \pm 0,3$ года), не получающих гиполипидемическую терапию, находящихся преимущественно на терапии бигуанидами, с уровнем гликированного гемоглобина менее 8,0%. Выполнена оценка клинических данных, показателей липидного спектра крови и молекулярно-генетическое исследование. Пациентам назначена терапия аторвастатином в дозе 20 мг в сутки. Больным, не достигшим целевых уровней показателей липидного спектра крови ($n = 46$), через 3 месяца к лечению добавлен фенофибрат в дозе 145 мг в сутки. **Результаты.** Через 3 месяца терапии аторвастатином положительная динамика показателей липидного спектра отмечалась у всех пациентов, но более значимое снижение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) произошло у больных СД 2-го типа с генотипом SS по сравнению с пациентами — носителями генотипа SW ($p = 0,015$ и $p = 0,025$ соответственно). Через 3 месяца комбинированной терапии у 46 пациентов, не достигших целевых значений липидного спектра крови на монотерапии статинами, наблюдалась положительная динамика параметров липидограммы, но статистически значимых различий между группами пациентов с генотипами SS и SW выявлено не было. Обнаружена тенденция к более выраженному снижению уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП у носителей генотипа SW по сравнению с носителями генотипа SS. Также у пациентов с генотипом SW отмечалась тенденция к парадоксальному снижению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне терапии аторвастатином и фенофибратом, у носителей генотипа SS уровень ХС ЛПВП не изменился. **Выводы.** Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфные варианты гена APOA5 могут играть роль в фармакогенетике гиполипидемической терапии при СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, ген аполипопротеина A5, аторвастатин, фенофибрат

Для цитирования: Скорюкова С. А., Ким М. В., Быстрова А. А., Бабенко А. Ю., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Полиморфизм S19W гена аполипопротеина A5 и эффективность терапии аторвастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):597–603. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-595-603.

S19W apolipoprotein A5 gene polymorphism and efficiency of atorvastatin and fenofibrate in type 2 diabetes mellitus

S.A. Skoryukova¹, M.V. Kim², A.A. Bystrova^{1,2},
A.Yu. Babenko^{1,2}, E.I. Baranova^{1,2}, S.N. Pchelina¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Svetlana A. Skoryukova,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Received 24 July 2015;
accepted 17 November 2015.

Abstract

Objective. To compare the efficiency of atorvastatin monotherapy and combined therapy (atorvastatin and fenofibrate) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) depending on the genotype of S19W apolipoprotein A5 gene polymorphism (*APOA5*). **Design and methods.** Altogether 135 patients with T2DM were enrolled, 114 women and 21 men (mean age $59,3 \pm 0,3$ years) taking biguanides, with HbA1c $< 8,0\%$. None of them received lipid-lowering therapy. Clinical data, serum lipids and genetic variants of *APOA5* were assessed. Atorvastatin monotherapy (20 mg/day/3 months) was initially prescribed with subsequent change to the combination therapy by atorvastatin and fenofibrate (20 mg + 145 mg/day/3 months). **Results.** Three-month monotherapy led to a significant reduction in triglycerides (TG) and very low density lipoproteins cholesterol (VLDL-cholesterol) levels in patients with SS genotype compared to carriers of SW genotype ($p = 0,015$ and $p = 0,025$, respectively). At the same time, after 3-month combination therapy no differences were found between *APOA5* variants. There was a trend towards greater reduction in total cholesterol, TG, and VLDL-cholesterol in SW-carriers compared to SS-carriers. There was a paradoxical decrease in high density lipoproteins cholesterol (HDL-cholesterol) in patients with SW genotype, while it remained unchanged in patients with SS genotype. **Conclusions.** Our results suggest that polymorphic variants in *APOA5* may affect pharmacogenetics of lipid-lowering therapy in T2DM.

Key words: diabetes mellitus, apolipoprotein A5 gene, atorvastatin, fenofibrate

For citation: Skoryukova SA, Kim MV, Bystrova AA, Babenko AYu, Baranova EI, Pchelina SN. S19W apolipoprotein A5 gene polymorphism and efficiency of atorvastatin and fenofibrate in type 2 diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):597–603. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-595-603.

Введение

Дислипидемия у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ), мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). На основании исследований последних лет складывается представление о том, что важная роль в развитии атерогенных дислипидемий и выраженности ответа на гиполипидемическую терапию принадлежит не только таким факторам, как

характер питания, вес, наличие вредных привычек, образ жизни человека, но и влиянию генетических факторов. Влияние различных генетических детерминант на липидный спектр крови человека активно изучается. Учитывая, что гены, входящие в состав генного кластера аполипопротеинов *A1/C3/A4/A5*, играют важную роль в регуляции метаболизма богатых триглицеридами липопротеинов и ЛПВП, изучению роли их функционально значимых полиморфизмов в патогенезе липидных нарушений при СД 2-го типа придается большое значение.

Большинство работ посвящено изучению генов апо-липопротеинов А1, С3 и А4. Наименее изучен недавно открытый ген аполипопротеина А5 (*APOA5*), участвующий в регуляции метаболизма триглицеридсодержащих частиц. Среди полиморфизмов гена *APOA5*, описанных к настоящему времени, наиболее значимым влиянием на липидный спектр обладают полиморфизмы S19W и -1131T > C [1, 2], для минорных аллелей которых отмечена связь с увеличением риска развития гипертриглицеридемии. При анализе влияния S19W полиморфизма гена *APOA5* на показатели липидного метаболизма у пациентов с различными вариантами дислипидемий более высокая встречаемость аллеля 19W была выявлена у пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ) по сравнению с лицами контрольной группы [3]. J. Wang (2008) отметил данный полиморфизм как одну из наиболее значимых генетических детерминант развития тяжелой ГТГ (ТГ > 10 ммоль/л), повышающей риск ее развития в 6 раз при носительстве аллеля 19W [3]. Тенденция к более высоким уровням ТГ и более низким уровням ХС ЛПВП отмечена и у пациентов с СД 2-го типа — носителей генотипа WW, но статистической значимости она достигала не во всех исследованиях.

Среди механизмов, посредством которых *APOA5* оказывает влияние на липидный метаболизм, рассматривается усиление липолиза богатых триглицеридами частиц в плазме путем активации фермента липопротеиновой липазы [4], увеличение захвата клетками печени ремнантов липопротеинов и снижение продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [5]. Кроме того, установлено влияние повышенной продукции *APOA5* на метаболизм ЛПВП, сопровождающееся увеличением числа и размеров частиц [4]. Полиморфизм S19W связан с заменой нуклеотидов в 56-м положении кодирующей области гена *APOA5*; это приводит к изменению структуры и нарушению функциональной активности аполипопротеина А5, что в свою очередь может способствовать формированию атерогенных изменений липидного спектра крови.

Между тем имеются лишь немногочисленные работы о влиянии данного полиморфизма на характер ответа на гиполипидемическую терапию в зависимости от его генотипа у больных СД 2-го типа.

Статины однозначно определены как терапия первой линии при лечении дислипидемий у больных СД 2-го типа [6, 7]. Несмотря на то, что эффективность лечения статинами является очень высокой, далеко не все пациенты достигают целевых значений показателей липидного спектра крови [8]. В качестве возможных причин недостаточной эффективности может рассматриваться

влияние генетических факторов. Производные фиброевой кислоты — агонисты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором, альфа (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR- α -рецепторы) могут добавляться в качестве 2-го препарата к терапии статинами у пациентов с выраженной ГТГ, которая часто имеет место при СД 2-го типа и метаболическом синдроме. Наиболее популярным препаратом данной группы является фенофибрат. Лечение фенофибратом приводит к снижению уровня ТГ, повышению уровня ХС ЛПВП и снижению концентрации мелких плотных частиц ЛПНП [9]. В современных международных рекомендациях добавление фибратов не обозначено как обязательная мера в лечении дислипидемий при СД 2-го типа. Тем не менее, у пациентов с СД 2-го типа и смешанной дислипидемией комбинация аторвастатина с фенофибратом (20/200 мг в день) приводила к более выраженному снижению уровней ХС ЛПНП и ТГ, а также к большему повышению уровня ХС ЛПВП по сравнению с монотерапией фенофибратом или симвастатином в эквивалентной дозе. Более того, комбинированная терапия способствовала достижению целевых уровней липидов у большей доли пациентов [10]. X. P. Li с соавторами в 2013 году также отметил высокую эффективность комбинированной терапии «статин + фенофибрат» в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и ГТГ [11]. В этой работе было выявлено не только более выраженное снижение уровней ТГ, общего ХС и уровней ХС ЛПНП на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статином ($p < 0,05$), но и более выраженное увеличение уровней ХС ЛПВП и аполипопротеина А5 ($p < 0,05$).

В ряде исследований были предприняты попытки оценить роль полиморфных вариантов гена *APOA5* в ответе на терапию статинами у больных СД 2-го типа. В работе Y. Liu (2009) продемонстрировано, что носительство минорного аллеля 19W гена *APOA5* было связано с более выраженным снижением ТГ и ХС ЛПОНП на фоне лечения фенофибратом ($p = 0,0004$ и $0,018$ соответственно) и при этом — со снижением уровня ХС ЛПВП [12]. Отсутствие исследований с однозначными результатами у пациентов с СД 2-го типа требует продолжения изучения связи вариантов гена *APOA5* с характером ответа на гиполипидемическую терапию в этой группе больных. Для этой цели популяция больных СД 2-го типа и/или метаболическим синдромом является оптимальной, учитывая, что все имеющиеся данные указывают на связь полиморфизмов *APOA5* с выраженностью снижения уровня ТГ и изменением уровня ХС ЛПВП, параметров, уровни

которых значительно изменены именно при данных патологиях.

В связи с этим **целью** настоящего **исследования** стала оценка показателей липидного спектра крови и эффективности ответа на комбинированную терапию аторвастатином и фенофибратом у больных СД 2-го типа с различными генотипами S19W полиморфизма гена *APOA5*.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет (мужчины и женщины); наличие СД 2-го типа; отсутствие гиполипидемической терапии на момент включения в исследование; стабильная (более 3 месяцев) терапия бигуанидами (монотерапия или в сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами); уровень гликированного гемоглобина менее 8,0%

(7,2 ± 0,1 %); отсутствие некомпенсированных нарушений функции щитовидной железы (состояние эутиреоза); подписание информированного согласия на участие в данном исследовании. В исследование не включали пациентов с тяжелыми осложнениями СД (пролиферативный ретинит, хроническая почечная недостаточность, язвенные дефекты и ампутации стоп диабетического генеза), хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, неконтролируемой артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, тяжелым поражением печени, психическими заболеваниями, острыми инфекционными заболеваниями.

В соответствии с данными критериями в исследование включено 135 больных СД 2-го типа, из них 114 женщин и 21 мужчина (средний воз-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Показатель	Все пациенты n = 135	Мужчины, n = 21	Женщины, n = 114	P
Возраст, годы	58,7 ± 0,5 (M = 60,0) n = 133	57,3 ± 0,1 (M = 60,0) n = 23	58,9 ± 0,5 (M = 60,0) n = 110	0,306
ИМТ, кг/м ²	33,3 ± 0,4 (M = 33,2) n = 135	33,1 ± 0,1 (M = 32,3) n = 23	33,3 ± 0,5 (M = 33,6) n = 112	0,712
HbA1c, %	7,2 ± 0,1 (M = 6,8) n = 135	7,6 ± 0,3 (M = 7,3) n = 23	7,1 ± 0,1 (M = 6,7) n = 112	0,117
Общий ХС, ммоль/л	6,9 ± 0,1 (M = 6,8) n = 135	6,5 ± 0,4 (M = 6,6) n = 23	6,9 ± 0,1 (M = 6,8) n = 112	0,265
ТГ, ммоль/л	2,5 ± 0,1 (M = 2,3) n = 124	2,8 ± 0,4 (M = 2,4) n = 21	2,5 ± 0,1 (M = 2,3) n = 103	0,931
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,1 (M = 1,3) n = 77	1,3 ± 0,1 (M = 1,3) n = 8	1,4 ± 0,1 (M = 1,3) n = 69	0,947
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4 ± 0,2 (M = 4,3) n = 78	4,1 ± 0,5 (M = 4,1) n = 8	4,4 ± 0,2 (M = 4,3) n = 70	0,553
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,2 ± 0,5 (M = 1,1) n = 123	1,3 ± 0,2 (M = 1,1) n = 21	1,1 ± 0,1 (M = 1,1) n = 102	0,976
КА	4,6 ± 2,4 (M = 4,4) n = 77	4,1 ± 0,5 (M = 4,4) n = 8	4,6 ± 0,3 (M = 4,4) n = 69	0,777

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

раст — $59,34 \pm 0,3$ года). По половой принадлежности в данной группе существенных различий в клинической характеристике и липидном спектре крови не наблюдалось, поэтому мужчины и женщины были объединены в одну группу (табл. 1). Всем пациентам проведена оценка клинических и антропометрических данных, анализ показателей углеводного обмена, липидного спектра крови, молекулярно-генетическое исследование. Показатели липидного спектра крови оценивались до начала гиполипидемической терапии, через 3 месяца лечения статинами и еще через 3 месяца комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у 46 пациентов, которые не достигли целевых показателей липидов на монотерапии статином. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Забор венозной крови осуществлялся утром натощак не менее

чем через 12 часов после последнего приема пищи. Показатели липидного спектра крови определялись ферментным методом на биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400» (Roche, Швейцария) в сыворотке крови (единицы измерения — ммоль/л). Содержание ХС ЛПОНП определяли расчетным методом по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$; ХС-ЛПНП — по формуле W. Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,2)$, а коэффициент атерогенности (КА) — по формуле: $\text{КА} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10 (единицы измерения — %). Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Уровень тиреотропного гормона (единицы измерения — мкМЕ/л) определялся на иммуноферментном анализаторе «ARCHITECT»® i 1000SR (Abbott, США). Оценка

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА — НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА APOA5

Показатель	Все пациенты n = 135	Генотип SS n = 117	Генотип SW n = 18	p SS/SW
Возраст, годы	$58,7 \pm 0,5$ (M = 60,0)	$58,6 \pm 0,5$ (M = 60,0)	$59,6 \pm 0,9$ (M = 60,0)	0,622
ИМТ, кг/м ²	$33,3 \pm 0,4$ (M = 33,2)	$33,4 \pm 0,5$ (M = 33,5)	$32,6 \pm 1,2$ (M = 32,3)	0,549
HbA1c, %	$7,2 \pm 0,1$ (M = 6,8)	$7,3 \pm 0,1$ (M = 6,8)	$7,0 \pm 0,3$ (M = 6,5)	0,734
Общий ХС, ммоль/л	$6,9 \pm 0,1$ (M = 6,8)	$6,84 \pm 0,124$ (M = 6,85) n = 117	$6,85 \pm 0,398$ (M = 6,48) n = 18	0,565
ТГ, ммоль/л	$2,5 \pm 0,1$ (M = 2,3)	$2,65 \pm 0,141$ (M = 2,38) n = 106	$1,85 \pm 0,177$ (M = 1,93) n = 18	0,015
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,1$ (M = 1,3)	$1,29 \pm 0,047$ (M = 1,25) n = 65	$1,76 \pm 0,166$ (M = 1,69) n = 12	0,006
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,4 \pm 0,2$ (M = 4,3)	$4,40 \pm 0,154$ (M = 4,35) n = 66	$4,39 \pm 0,604$ (M = 3,90) n = 12	0,708
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,5$ (M = 1,1)	$1,20 \pm 0,064$ (M = 1,08) n = 106	$0,86 \pm 0,082$ (M = 0,88) n = 17	0,032
КА	$4,6 \pm 2,4$ (M = 4,4)	$4,77 \pm 0,258$ (M = 4,46) n = 65	$3,43 \pm 0,530$ (M = 3,39) n = 12	0,053

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДОГРАММЫ
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНА APOA5 ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ**

Показатель	SS	SW	p
Общий ХС, ммоль/л	5,71 ± 0,154 (M = 5,67) n = 107	5,73 ± 0,348 (M = 5,26) n = 18	0,913
ТГ, ммоль/л	2,08 ± 0,118 (M = 1,80) n = 103	1,68 ± 0,206 (M = 1,70) n = 15	0,212
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,037 (M = 1,22) n = 77	1,54 ± 0,121 (M = 1,44) n = 15	0,024
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,62 ± 0,149 (M = 3,64) n = 73	3,36 ± 0,277 (M = 3,27) n = 14	0,453
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,95 ± 0,054 (M = 0,82) n = 103	0,77 ± 0,094 (M = 0,78) n = 15	0,213
КА	3,85 ± 0,180 (M = 3,33) n = 73	2,83 ± 0,299 (M = 3,06) n = 15	0,026

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

**ДИНАМИКА ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОТ ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ АТОРВАСТАТИНОМ
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА APOA5**

Показатель	Дельта ХС	Дельта ТГ	Дельта ХС ЛПВП	Дельта ХС ЛПНП	Дельта ХС ЛПОНП	Дельта КА
SS	1,14 ± 0,163 (M = 1,00) n = 107	0,672 ± 0,085 (M = 0,61) n = 95	0,023 ± 0,067 (M = 0,02) n = 53	1,17 ± 0,23 (M = 0,94) n = 60	0,28 ± 0,037 (M = 0,27) n = 91	0,85 ± 0,282 (M = 0,86) n = 52
SW	1,11 ± 0,431 (M = 1,57) n = 18	0,209 ± 0,109 (M = 0,10) n = 15	0,268 ± 0,263 (M = 0,18) n = 12	1,19 ± 0,41 (M = 0,70) n = 12	0,08 ± 0,053 (M = 0,03) n = 14	0,93 ± 0,459 (M = 1,05) n = 11
p	0,495	0,015	0,624	0,856	0,025	0,986

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

полиморфизма S19W гена APOA5 проводилась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом [2].

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы «SPSS 16.0» для Windows. Для оценки значимости различий исследуемых параметров между группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий распределения частоты признака использовался критерий χ^2 , точный тест Фишера. Динамика показателей липидного спектра крови на фоне лечения аторвастатином и фенофибратом

использовался критерий χ^2 , точный тест Фишера. Динамика показателей липидного спектра крови на фоне лечения аторвастатином и фенофибратом

оценивалась в группах носителей генотипов SS и SW гена *APOA5* с помощью теста Уилкоксона. Для сравнительного анализа степени изменения показателей липидного спектра крови между группами носителей различных генотипов *APOA5* применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего», в круглых скобках указана медиана.

Результаты

Среди 135 пациентов с СД 2-го типа у 117 больных (86,7%) выявлен генотип SS, у 18 пациентов — генотип SW (13,3%), гомозигот по генотипу WW в обследованной группе не было (табл. 2). Сравнительный анализ исходных параметров липидограммы показал, что уровень ТГ у носителей генотипа SW был значимо ниже, чем у носителей генотипа SS ($p = 0,015$). Уровень ХС ЛПОНП у носителей генотипа SW также был ниже, чем у носителей генотипа SS ($p = 0,032$). Уровень ХС ЛПВП в группе больных с генотипом SW был значимо выше, чем у носителей генотипа SS ($p = 0,006$) (табл. 2). Повторная оценка липидограммы проведена через 3 месяца терапии аторвастатином. В обеих группах отмечалась положительная динамика показателей липидного спектра крови (табл. 3). При сравнении

абсолютных значений отмечался более высокий уровень ХС ЛПВП у носителей генотипа SW ($p = 0,024$); однако с учетом того, что исходный уровень по этому параметру также был выше у носителей генотипа SW, представлялось важным сопоставить динамику по сравнению с исходными показателями (дельты) исследуемых параметров (табл. 4). При сравнении дельт уровней липидов до и после лечения аторвастатином установлено, что более значимое снижение уровней ТГ и ХС ЛПОНП произошло у носителей генотипа SS ($p = 0,015$ и $p = 0,025$ соответственно). Далее 46 пациентам (31 с генотипом SS и 15 с генотипом SW), не достигшим целевых значений липидов, была назначена комбинированная терапия, включавшая аторвастатин 20 мг/сут и фенофибрат 145 мг/сут. После 3 месяцев комбинированной терапии положительная динамика параметров липидограммы наблюдалась у пациентов обеих групп, и статистически значимых различий между ними не было. Однако отмечена тенденция к более выраженному снижению уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП у носителей генотипа SW по сравнению с носителями генотипа SS. В то же время у носителей генотипа SW отмечалась тенденция к парадоксальному снижению ХС ЛПВП на фоне терапии, в отличие от носителей генотипа SS, у которых уровень ХС ЛПВП не изменился (табл. 5).

Таблица 5

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДОГРАММЫ
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *APOA5*
ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ И ФЕНОФИБРАТОМ**

Показатель	SS до лечения	SS после лечения статинами	SS после лечения фибратами + статины	SW до лечения	SW после лечения статинами	SW после лечения фибратами + статины	p
Общий ХС, ммоль/л	6,84 \pm 0,124 (M = 6,9) n = 117	5,71 \pm 0,154 (M = 5,7) n = 107	5,12 \pm 0,166 (M = 5,1) n = 31	6,85 \pm 0,398 (M = 6,5) n = 18	5,73 \pm 0,348 (M = 5,3) n = 18	4,51 \pm 0,174 (M = 4,5) n = 15	0,417
ТГ, ммоль/л	2,65 \pm 0,141 (M = 2,4) n = 106	2,08 \pm 0,118 (M = 1,8) n = 103	1,67 \pm 0,155 (M = 1,5) n = 31	1,85 \pm 0,177 (M = 1,9) n = 18	1,68 \pm 0,206 (M = 1,7) n = 17	1,31 \pm 0,148 (M = 1,4) n = 15	0,125
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 \pm 0,047 (M = 1,3) n = 65	1,26 \pm 0,037 (M = 1,2) n = 77	1,27 \pm 0,073 (M = 1,2) n = 31	1,76 \pm 0,166 (M = 1,7) n = 12	1,54 \pm 0,121 (M = 1,4) n = 17	1,42 \pm 0,133 (M = 1,2) n = 15	0,127
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,20 \pm 0,064 (M = 1,1) n = 106	0,95 \pm 0,054 (M = 0,8) n = 103	0,78 \pm 0,070 (M = 0,8) n = 31	0,86 \pm 0,082 (M = 0,9) n = 17	0,77 \pm 0,094 (M = 0,8) n = 17	0,59 \pm 0,066 (M = 0,6) n = 15	0,139

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; p — уровень значимости различий; n — количество больных; M — медиана.

Обсуждение

В результате проведенного сравнения параметров липидного спектра крови у пациентов с СД 2-го типа с различными генотипами S19W полиморфизма гена *APOA5* было установлено, что у носителей генотипа SW исходно был более низкий уровень ТГ и ХС ЛПОНП ($p = 0,015$ и $0,032$ соответственно) и более высокий уровень ХС ЛПВП ($p = 0,006$), чем у носителей генотипа SS. Эти данные не совпадают с данными многих авторов, возможно, потому, что на характер липидного спектра у больных СД 2-го типа могут оказывать влияние различные факторы (уровень глюкозы, индекс массы тела, пол и другие). В частности, в нашем более раннем исследовании было продемонстрировано, что на параметры липидограммы у мужчин и женщин с СД 2-го типа в разной степени влияли уровень глюкозы, HbA1 C, вес, окружность талии, индекс массы тела, и генотип изучаемого полиморфизма гена *APOA5* был малозначим. При этом, у женщин с СД 2-го типа — носителей генотипа SS уровень глюкозы крови был связан практически со всеми параметрами липидного спектра крови, а у мужчин только с уровнем общего ХС, в то время как на уровень ХС ЛПВП в наибольшей степени влияла величина окружности талии [13].

После проведенного лечения аторвастатином в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей липидного спектра крови, но более значимое снижение уровней ТГ и ХС ЛПОНП было у носителей генотипа SS ($p = 0,015$ и $p = 0,025$ соответственно). Влияние полиморфных вариантов гена *APOA5* на эффективность монотерапии статинами наименее изучено. В двух представленных в литературе исследованиях, изучивших данную ассоциацию, связи между носительством определенного генотипа S19W полиморфизма гена *APOA5* с ответом на терапию аторвастатином и симвастатином у пациентов с атерогенной дислипидемией, но без СД, обнаружено не было. В настоящем исследовании выявлена ассоциация между генотипом по полиморфизму S19W гена *APOA5* и ответом на терапию аторвастатином у больных СД 2-го типа и показано, что у пациентов с СД 2-го типа — носителей генотипа SS имеется более выраженное снижение уровня ТГ. Комбинированная терапия аторвастатином 20 мг и фенофибратом 145 мг продемонстрировала положительную динамику всех показателей липидного спектра у больных СД 2-го типа с различными вариантами гена *APOA5* с тенденцией к более выраженному снижению уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП и парадоксальному снижению ХС ЛПВП у носителей генотипа SW по сравнению с таковыми у носителей SS. Следует отметить, что в ис-

следованиях, изучавших влияние генотипа по полиморфизму S19W гена *APOA5* на эффективность комбинированной терапии, отмечались подобные результаты. Так, в исследовании Y. Liu и соавторов (2009) было продемонстрировано, что носительство аллеля 19W гена *APOA5* ассоциировано с более выраженным снижением ТГ при лечении фенофибратом и снижением уровня ХС ЛПВП у пациентов с дислипидемией [12]. A. Brautbar и соавторы (2011, 2013) также отметили парадоксальное снижение ХС ЛПВП на фоне терапии фенофибратом и при этом — более выраженное снижение ТГ на комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у носителей аллеля 19W [14, 15]. Между тем в исследовании C.-Q. Lai и соавторов (2007) отмечалось и более выраженное снижение ТГ, и более выраженное повышение уровня ХС ЛПВП у носителей аллеля 19W на терапии фенофибратом [16], а в исследовании P. Talmud и соавторов (2004) не было отмечено различий у носителей различных генотипов по полиморфизму S19W в ответе на гемфиброзил [17]. Таким образом, предсказательная ценность данного полиморфизма гена *APOA5* в отношении ответа на терапию фибратами остается предметом дискуссии. Отсутствие четких различий в нашем исследовании может быть обусловлено как малым объемом выборки, так и преобладающим влиянием других параметров, определяющих изменение липидных показателей при СД 2-го типа (вес, окружность талии, уровень глюкозы). В целом полученные результаты предполагают, что генетические варианты *APOA5* могут играть роль в фармакогенетике терапии не только фибратами, но и статинами при СД 2-го типа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Pennacchio L, Olivier M, Hubacek J, Krauss R, Rubin E, Cohen J. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *J Mol Genet.* 2002;11(24):3031–3038.
2. Talmud P, Hawe E, Martin S, Oliver M, Miller J, Rubin E et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *J Mol Genet.* 2002;11(24):3039–3046.
3. Wang J, Ban M, Zou G, Cao H, Lin T, Kennedy B et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *J Mol Genet.* 2008;17(18):2894–2899.
4. Qu S, Perdomo G, Su D, D'Souza F, Shachter N, Dong H. Effects of apoA-V on HDL and VLDL metabolism in APOC3 transgenic mice. *J Lipid Res.* 2007;48(7):1476–1487.
5. Schaap F, Rensen P, Voshol P, Vriens C, van der Vliet H, Chamuleau R et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG)

production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem.* 2004;279(27):27941–27947.

6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):1–93.

7. Дедов И. И., Шестакова М. В. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Сахарный диабет. 2015;18(7):10. [Dedov II, Shestakova MV. Russian Association of endocrinologists. Clinical guidelines “Algorithms specialized medical care to patients with diabetes”. *Sakharniy Diabet = Diabetes mellitus.* 2015;18(7):10. In Russian].

8. Azar S, Hantash H, Jambart S, El-Zaheri M, Rachoin R, Chalfoun A et al. Factors influencing dyslipidemia in statin-treated patients in Lebanon and Jordan: results of the Dyslipidemia International Study. *J Vasc Health Risk Manag.* 2014;7(10):225–235.

9. Najib J. Fenofibrate in the treatment of dyslipidemia: a review of the data as they relate to the new suprabioavailable tablet formulation. *J Clin Ther.* 2002;24(12):2022–2050.

10. Scott R, Best J, Forder P, Taskinen M, Simes J, Barter P et al. The FIELD Study Investigators. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481]. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:13.

11. Li X, Gong H, Huang X, Huang W, Zhao S. The influence of statin-fibrate combination therapy on lipids profile and apolipoprotein A5 in patients with acute coronary syndrome. *J Lipids Health.* 2013;12(133):1186–1176.

12. Liu Y, Ordovas J, Gao G, Province M, Straka R, Tsai M et al. Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: the genetics of lipid-lowering drugs and diet network study. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(2):161–169.

13. Скорюкова С. А., Ким М. В., Быстрова А. А., Бабенко А. Ю., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Полиморфизм S19W гена аполипопротеина А5 у больных сахарным диабетом 2 типа — связь с метаболическими параметрами и уровнем триглицеридов. Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета. 2015;22(2):60–63. [Skoryukova SA, Kim MV, Bystrova AA, Babenko AY, Baranova EI, Pchelina SN. Polymorphism of S19W of apolipoprotein A5 gene in patients with type 2 diabetes mellitus — connection with metabolic parameters and triglyceride levels. *Scientific notes of the St Petersburg Medical University.* 2015;22(2):60–63. In Russian].

14. Brautbar A, Covarrubias D, Belmont J, Lara-Garduno F, Virani S, Jones P et al. Variants in the APOA5 gene region and the response to combination therapy with statins and fenofibric acid in a randomized clinical trial of individuals with mixed dyslipidemia. *J Atherosclerosis.* 2011;219(2):737–742.

15. Brautbar A, Barbalic M, Chen F, Belmont J, Virani S, Scherer S et al. Rare APOA5 promoter variants associated with paradoxical HDL cholesterol decrease in response to fenofibric acid therapy. *J Lipid Res.* 2013;54(7):1980–1987.

16. Lai C-Q, Arnett D, Corella D, Straka R, Tsai M, Peacock J et al. Fenofibrate effect on triglyceride and postprandial response of apolipoprotein a5 variants the GOLDN study. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(6):1417–1425.

17. Talmud P, Martin S, Taskinen M, Frick M, Nieminen M, Kesäniemi Y et al. APOA5 gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression of coronary heart disease: results from the LOCAT study. *J Lipid Res.* 2004;45(4):750–756.

Информация об авторах:

Скорюкова Светлана Анатольевна — врач-эндокринолог, соискатель на звание кандидата медицинских наук кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Ким Марина Владимировна — врач-эндокринолог 2-го эндокринологического отделения ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: marykim86@mail.ru

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. E-mail: abystrova@inbox.ru

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии Института Эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: alina_babenko@mail.ru

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК отдела молекулярно-генетических технологий научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. E-mail: Sopchelina@mail.hotcom

Author information:

Svetlana A. Skoryukova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy №2 with the Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Marina V. Kim, MD, Endocrinologist, 2nd Endocrinology Department, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: marykim86@mail.ru

Anna A. Bystrova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy №2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: abystrova@inbox.ru

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy №2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: alina_babenko@mail.ru

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy №2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

Sofia N. Pchelina, PhD, Doctor of Biological Sciences, Head, Laboratory of High-tech Methods of Molecular DNA Analysis, Molecular Genetic Technology Research Center, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: Sopchelina@mail.hotcom

Некоторые особенности кардиоваскулярного и метаболического статуса у мужчин молодого возраста с предгипертензией в зависимости от значений ранней постнагрузочной гликемии

А. В. Барсуков, М. А. Мирохина, Д. Ю. Сердюков

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

Контактная информация:

Барсуков Антон Владимирович,
ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова»
Минобороны России, ул. Академика
Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия,
194044.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
27.08.15 и принята к печати 19.10.15.

Резюме

Цель исследования — осуществить оценку скрининговых показателей состояния сердечно-сосудистой системы, основных видов обмена веществ, имеющих прогностическую ценность, у мужчин молодого возраста с предгипертензией в зависимости от значений гликемии в одночасовой точке стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). **Материалы и методы.** В исследование были включены 105 пациентов с предгипертензией, имевших тощаковую эугликемию, нормальную толерантность к глюкозе и не страдавших кардиоваскулярными и другими клинически значимыми заболеваниями. На основании результатов ОГТТ участники исследования были разделены на две группы в зависимости от гликемии плазмы в одночасовой точке теста. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с уровнем глюкозы в одночасовой точке ОГТТ $< 8,6$ ммоль/л (средний возраст 38 ± 5 лет). Во 2-ю группу вошли 47 пациентов с гликемией через 1 час ОГТТ $\geq 8,6$ ммоль/л (средний возраст 39 ± 5 лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, офисному уровню артериального давления. Оценены гемодинамические, электрокардиографические, эхокардиографические, лабораторные биохимические показатели. Полученные данные были обработаны с помощью программы «Statistica for Windows» (версия 10.0). Оценку групповых различий проводили определением значения t-критерия Стьюдента и зависимости между категориальными переменными по Пирсону (критерий χ^2). **Результаты.** Из всего спектра полученных данных у испытуемых 1 и 2 групп были установлены значимые различия по содержанию мочевой кислоты в сыворотке крови ($p = 0,005$) и отношению аполипопротеин В / аполипопротеин А1 (апоВ/апоА1, $p = 0,04$). **Выводы.** Нормотолерантным мужчинам молодого возраста с предгипертензией и ранней постнагрузочной гипергликемией свойственны неблагоприятные изменения со стороны пуринового и липидного видов обмена веществ при отсутствии структурно-функциональных отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: предгипертензия, молодой возраст, стандартный оральный глюкозотолерантный тест, ранняя постнагрузочная гипергликемия, сердечно-сосудистая система, метаболизм

Для цитирования: Барсуков А. В., Мирохина М. А., Сердюков Д. Ю. Некоторые особенности кардиоваскулярного и метаболического статуса у мужчин молодого возраста с предгипертензией в зависимости от значений ранней постнагрузочной гликемии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):604–613. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-604-613.

Some features of cardiovascular and metabolic status in young males with prehypertension depending on the level of early post-load glycemia

A. V. Barsukov, M. A. Mirokhina, D. Y. Serdyukov

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

Corresponding author:

Anton V. Barsukov,
Military Medical Academy named after
S. M. Kirov, 6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Received 27 August 2015;
accepted 19 October 2015.

Abstract

Objective. To assess the screening prognostic indicators of cardiovascular system, basic types of metabolism in young males with prehypertension, depending on the values of glucose 1-hour after glucose load in standard oral glucose tolerance test (OGTT). **Design and methods.** The study included 105 patients with prehypertension who had fasting euglycemia, normal glucose tolerance and did not suffer from cardiovascular or other clinically relevant internal diseases. Based on the results of OGTT study participants were divided into two groups according to plasma glucose level 1-hour after glucose load. The 1st group included 58 patients with one hour post-load glucose level < 8,6 mmol/L (mean age 38 ± 5 years). The 2nd group included 47 patients with one hour post-load glucose level ≥ 8,6 mmol/L (mean age 39 ± 5 years). The groups were matched by gender, age, body mass index, office blood pressure. Hemodynamic, electrocardiographic, echocardiographic and laboratory biochemical parameters were evaluated. The obtained data were processed using Statistica for Windows (version 10.0). Student t-test and Pearson correlation were applied (criterion χ^2). **Results.** We found significant differences in serum uric acid levels ($p = 0,005$) and the ratio apolipoprotein B / apolipoprotein A1 (apoB/apoA1, $p = 0,04$) between groups 1 and 2. **Conclusions.** Young males with early post-load hyperglycemia and prehypertension are characterized by unfavorable lipid and purine metabolism changes in the absence of structural-functional cardiovascular alterations.

Key words: prehypertension, young age, standard oral glucose tolerance test, early post-load hyperglycemia, cardiovascular system, metabolism

For citation: Barsukov AV, Mirokhina MA, Serdyukov DYU. Some features of cardiovascular and metabolic status in young males with prehypertension depending on level of early post-load glycemia. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):604–613. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-604-613.

Введение

Диапазон кровяного давления, соответствующий 120–139 и/или 80–89 мм рт. ст., обозначен в известном согласительном документе JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee) как предгипертензия [1]. Выделение такой категории в Северо-Американской классификации уровней артериального давления (АД) обусловлено пониманием важности своевременной инициации профилактических мероприятий, направленных на замедление прогрессирования предгипертензии в устойчивую гипертензию, а следовательно, на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Предгипертензия широко распространена в современной взрослой популяции. По существующим оценкам, основанным на анализе крупных обсервационных исследований или национальных регистров, офисный уровень АД, соответствующий 120–139 и/или 80–89 мм рт. ст., наблюдается у 30–50% взрослого населения индустриально развитых государств [2–4]. Важно, что максимальная доля лиц, чей уровень АД находится в нормальном или высоком нормальном диапазоне значений, наблюдается в возрастной группе от 30 до 39 лет. Вместе с тем доля предгипертензивных субъектов стремительно сокращается по мере увеличения популяционного возраста, уступая место стабильной артериальной гипертензии.

У большинства (90%) лиц с предгипертензией имеется как минимум один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска или маркер поражения сердечно-сосудистой системы (дислипидемия, абдоминальное ожирение, нарушенная гликемия натощак, инсулинорезистентность, протромботическое состояние, табакокурение или эндотелиальная дисфункция) [2, 5–7]. К настоящему времени накоплено достаточно данных, позволяющих рассматривать предгипертензию (наряду с собственно гипертензией) не столько в качестве рутинного гемодинамического расстройства, сколько с позиций симультанного взаимодействия метаболических, регуляторных и циркуляторных нарушений, предрасполагающих к возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии и ее исходов.

Оценка уровня глюкозы венозной плазмы через 2 часа в рамках традиционно выполняемого стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) широко используется в клинической практике для уточнения характера нарушений углеводного обмена. В течение последнего десятилетия существенно возрос интерес к прогностическому значению изолированной гипергликемии в одночасовой точке стандартного ОГТТ у лиц без известных нарушений углеводного обмена (нарушенная

гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет). Имеются твердые доказательства взаимосвязи ранней постнагрузочной гликемии с уровнем АД, дислипидемией, субклиническим поражением органов-мишеней, возрастанием сердечно-сосудистого риска [8–11]. Установлено, что уровень глюкозы плазмы более 155 мг/дл (8,6 ммоль/л) в одночасовой точке ОГТТ может указывать на наличие скрытых расстройств чувствительности периферических тканей к инсулину, нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы, а также повышенный риск возникновения сахарного диабета 2-го типа [12–15]. Вместе с тем научных исследований, посвященных формированию артериальной гипертензии у молодых мужчин в сочетании с изолированной постнагрузочной одночасовой гипергликемией, в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Цель исследования — осуществить оценку имеющих прогностическую ценность скрининговых показателей состояния сердечно-сосудистой системы, основных видов обмена веществ у мужчин молодого возраста с предгипертензией в зависимости от значений гликемии в одночасовой точке стандартного ОГТТ.

Материалы и методы

В клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова были обследованы 185 мужчин молодого возраста (25–44 года), направленных для оценки состояния здоровья преимущественно в экспертных целях. Принадлежность к молодому возрасту (25–44 года) определялась в соответствии с подходами экспертов Всемирной организации здравоохранения, применяемыми в популяционной оценке факторов риска. В конечном итоге в исследование были включены 105 пациентов с предгипертензией без нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Предгипертензия была верифицирована по результатам измерения АД в офисных условиях (120–139 и/или 80–89 мм рт. ст.) в соответствии с рекомендациями экспертов Объединенного национального комитета (JNC 7, 2003). У отобранных субъектов были установлены эугликемия натощак, нормальная толерантность к глюкозе, отсутствовали сердечно-сосудистые и другие клинически значимые заболевания.

На основании результатов стандартного ОГТТ, данные которого интерпретировались в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения / Международной федерации диабета (2006) [16], было осуществлено разделение

участников исследования на две группы в зависимости от гликемии плазмы в одночасовой точке теста. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с уровнем глюкозы в одночасовой точке ОГТТ $< 8,6$ ммоль/л (средний возраст 38 ± 5 лет, индекс массы тела (ИМТ) $28,3 \pm 4,7$ кг/м²). Во 2-ю группу вошли 47 пациентов с гликемией через 1 час ОГТТ $\geq 8,6$ ммоль/л (средний возраст 39 ± 5 лет, ИМТ $29 \pm 3,9$ кг/м²). Группы, в соответствии с дизайном исследования, были сопоставимы по возрасту и ИМТ.

Программа обследования всех участников включала: антропометрию с определением окружности талии, ИМТ; изучение показателей АД и частоты сердечных сокращений, полученных в офисных условиях, а также в ходе суточного мониторирования АД (СМАД); поверхностную стандартную электрокардиографию с анализом количественных показателей, характеризующих электрическую стабильность миокарда; трансторакальное эхокардиографическое исследование с вычислением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), определением характера его ремоделирования, индекса объема левого предсердия (ЛП), оценкой систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ); оценку уровня глюкозы плазмы натощак, через 1 и 2 часа ОГТТ; биохимический анализ крови с определением содержания гликированного гемоглобина, инсулина, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина А1 (апоА1), аполипопротеина В (апоВ), отношения апоВ/апоА1, мочевой кислоты, С-реактивного белка, кальция, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, цистатина С, калия; количественное определение альбумина в суточной моче; расчет индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR) и секреторной активности бета-клеток (НОМА-βС).

Полученные данные были обработаны с помощью программы «Statistica for Windows» (версия 10.0). Проверку нормальности распределения проводили методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) — число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Оценку групповых различий проводили путем определения значения t-критерия Стьюдента (сравнения средних выборок, имеющих нормальное распределение переменных) и зависимости между категориальными переменными по Пирсону (критерия χ^2). Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 отражены сведения, касающиеся значений АД, полученных при офисном измерении АД и СМАД. Приведенные данные показали, что офисные показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) среди лиц первой и второй групп статистически значимо не различались ($p = 0,15$ для САД и $p = 0,38$ для ДАД) и находились в пределах предгипертензии. По результатам СМАД суточные значения АД у лиц с нормогликемией и дисгликемией соответствовали пограничному диапазону и значимо не различались ($p = 0,73$ для САД и ДАД). Обследованные лица 1-й и 2-й групп характеризовались нормальным ночным снижением САД и ДАД (тип «dipper»). Различия суточного индекса САД и ДАД у пациентов обеих групп не достигали статистической значимости ($p = 0,57$ и $p = 0,93$ соответственно).

В рамках текущей работы нами были проанализированы электрокардиографические показатели, отражающие состояние электрической систолы желудочков и наличие левожелудочковой гипертрофии. Как известно, измерение продолжительности скорректированного по частоте сердечных сокращений интервала QT (QTc) имеет большое клиническое значение. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют об однородности процессов реполяризации миокарда (нормативные значения интервала QTc как у пациентов с нормогликемией через 60 минут ОГТТ, так и с дисгликемией в этой точке; $p = 0,95$). Вариабельность процессов реполяризации, определяемая по величине показателя дисперсии интервала QT (DQT) оказалась сопоставимой у субъектов изученных групп ($p = 0,72$).

В целях ранней диагностики возможного ремоделирования сердца всем обследованным выполнялась трансторакальная эхокардиография с определением ИММЛЖ и индексированного по площади поверхности тела объема ЛП. В соответствии с рекомендациями экспертов Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (ASE/EACI, 2014) верхней границей нормы ИММЛЖ и индекса объема ЛП у взрослых мужчин следует считать 115 г/м² и 34 мл/м² соответственно. В таблице 3 отражены некоторые показатели структуры и функции ЛЖ, количественные характеристики ЛП. Как следует из данных, представленных в таблице 3, пациенты 1-й и 2-й групп по ИММЛЖ, относительной толщине стенки ЛЖ, фракции выброса, отношению скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения к таковой в фазу активного наполнения (V_e/V_a) значимо не различались

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПО ДАННЫМ ОФИСНОГО ИЗМЕРЕНИЯ
И 24-ЧАСОВОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ (M ± Σ)**

Показатель	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 48)	Значимость различий (p)
САД _{офисное} (мм рт. ст.)	132,3 ± 6,5	130,2 ± 7,8	0,15
ДАД _{офисное} (мм рт. ст.)	82,1 ± 6,6	81,1 ± 5,9	0,38
САД _{ср.сут.} (мм рт. ст.)	130 ± 11,6	129 ± 9,5	0,73
ДАД _{ср.сут.} (мм рт. ст.)	82,1 ± 9,7	82,6 ± 7,6	0,73
СИ САД (%)	12,3 ± 5,9	13,1 ± 6,1	0,57
СИ ДАД (%)	16,4 ± 7,6	16,6 ± 8,6	0,93

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СИ САД — суточный индекс систолического артериального давления; СИ ДАД — суточный индекс диастолического артериального давления.

Таблица 2

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ХРОНОТРОПНУЮ ФУНКЦИЮ
И СОСТОЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ ЖЕЛУДОЧКОВ (M ± Σ)**

Показатель	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 48)	Значимость различий (p)
ЧСС, уд/мин	70,6 ± 11,9	71,3 ± 13,9	0,80
QTc, мс	394,6 ± 25,2	395,0 ± 27,3	0,95
DQT, мс	22,8 ± 9,4	23,5 ± 9,6	0,72

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА (M ± Σ)

Показатель	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 48)	Значимость различий (p)
ИММЛЖ, г/м ²	97,2 ± 19,2	94,7 ± 15,6	0,52
ОТС, ед.	0,38 ± 0,07	0,37 ± 0,07	0,17
ФВ, %	68 ± 7,3	67,4 ± 7,9	0,56
Ve/Va, ед.	1,4 ± 0,32	1,34 ± 0,42	0,37
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,7 ± 6,9	29,4 ± 6	0,36

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (M ± Σ)

Показатель, плазма крови	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 48)	Значимость различий (p)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,23 ± 0,57	5,37 ± 0,64	0,28
Глюкоза через 1 час ОГТТ, ммоль/л	7,11 ± 1,02	10,03 ± 1,09	< 0,001
Глюкоза через 2 часа ОГТТ, ммоль/л	5,62 ± 1,24	5,67 ± 1,15	0,66
Гликированный гемоглобин, %	5,56 ± 0,56	5,56 ± 0,5	0,9
Инсулин, мкЕд/мл	10,18 ± 5,33	11,58 ± 6,29	0,48
НОМА-βС, ед	128,5 ± 82	129,7 ± 86,4	0,96
Индекс НОМА-IR, ед.	2,38 ± 1,33	2,73 ± 1,53	0,46

Примечание: ОГТТ — оральная глюкозотолерантная тест; НОМА-IR (Homeostasis assessment model for insulin resistance) — индекс инсулинорезистентности; НОМА-βС — индекс секреторной активности бета-клеток.

($p > 0,05$ для каждого показателя). В целом полученные в обеих группах данные ультразвукового исследования сердца свидетельствовали о нормальной геометрии ЛЖ, сохраненных систолической и диастолической его функциях. По индексу объема ЛП существенных различий между группами испытуемых с дисгликемией и без таковой выявлено не было ($p = 0,82$ и $p = 0,36$ соответственно). Согласно показателям измерения ЛП, данных за атриомегалию не получено, хотя следует указать на нахождение этих параметров в верхненормальном диапазоне, что, возможно, обусловлено специфичностью выборки (исключительно мужской пол, наличие избыточной массы тела у абсолютного большинства участников исследования).

Данные, характеризующие особенности гликемии и показателя инсулинорезистентности, приведены в таблице 4. У пациентов обеих групп в соответствии с критериями исследования не наблюдалось таких расстройств углеводного обмена, как нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет. Уровень глюкозы плазмы натощак, а также в двухчасовой точке стандартного ОГТТ у субъектов 1-й и 2-й групп оказался сопоставимым ($p = 0,28$ и $p = 0,66$ соответственно). Значения одночасовой постнагрузочной гликемии существенно различались у обследованных 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$). Уровень гликированного гемоглобина также значимо не различался ($p = 0,9$) у лиц с нормогликемией и постнагрузочной дисгликемией, находясь в референсном диапазоне значений.

Значения секреции инсулина у пациентов 1-й и 2-й групп существенно не различались ($p = 0,48$). Величины расчетного показателя, отражающего функциональное состояние островкового аппарата поджелудочной железы (НОМА- β C), оказались сопоставимыми между лицами обеих групп ($p = 0,96$). Расчетные величины индекса НОМА-IR — показателя, по величине которого возможно судить

о факте наличия инсулинорезистентности, — у лиц обеих групп также оказались сопоставимы ($p = 0,46$) и находились в пределах референсного диапазона в каждой группе.

Как следует из данных, представленных в таблице 5, пациенты 1-й и 2-й групп не различались по сывороточному содержанию общего холестерина ($p = 0,36$), ТГ ($p = 0,26$), ХС ЛПВП ($p = 0,82$), ХС ЛПНП ($p = 0,93$). Расчетный показатель апоВ/апоА1, которому в настоящее время придается важное значение в отношении кардиоваскулярного прогноза, оказался существенно выше у пациентов с ранней постнагрузочной дисгликемией (2-я группа) по сравнению с лицами без дисгликемии (1-я группа) ($p = 0,04$). Этот показатель несколько превышал должные значения у субъектов 2-й группы (более 1 ед.) и соответствовал норме у лиц 1-й группы (менее 1 ед.).

Установленные среднегрупповые липидные показатели у субъектов с нормогликемией и дисгликемией в целом соответствовали референсному диапазону для мужчин молодого возраста без кардиоваскулярного анамнеза, обозначенному в Российских рекомендациях V пересмотра (2012) [17].

Согласно данным таблицы 6, обследованные обеих групп значимо не различались по содержанию калия, креатинина, цистатина С в сыворотке крови, а также альбумина в суточной моче ($p > 0,05$ для каждого показателя). Однако СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, у пациентов 1-й группы превышала таковую у мужчин во 2-й группе ($p = 0,05$). Каждый из приведенных показателей выделительной функции почек соответствовал норме. Уровень мочевой кислоты, предиктора раннего повреждения сосудистой стенки и развития сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на нахождение в референсном диапазоне значений, у испытуемых с постнагрузочной дисгликемией существенно превосходил таковой у лиц без дисгликемии ($p = 0,005$).

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНО-ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ОБМЕНА (M \pm Σ)

Показатель	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 48)	Значимость различий (p)
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 \pm 0,79	5,16 \pm 0,65	0,24
ТГ, ммоль/л	1,69 \pm 1,16	1,73 \pm 0,73	0,87
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27 \pm 0,42	1,3 \pm 0,51	0,82
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92 \pm 0,88	2,94 \pm 0,84	0,93
апоВ/апоА1, ед.	0,84 \pm 0,28	1,03 \pm 0,49	0,04

Примечание: ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; апоВ/апоА1 — отношение аполипопротеинов В и А1.

СОСТОЯНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПУРИНОВОГО ОБМЕНА (M ± Σ)

Показатель	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 48)	Значимость различий (p)
Калий, ммоль/л	4,56 ± 0,56	4,47 ± 0,44	0,51
Креатинин, мкмоль/л	93,82 ± 13,45	97,71 ± 14,09	0,14
СКФ _{СКД-ЕРІ} мл/мин	89,73 ± 13,21	84,43 ± 15,29	0,05
Цистатин С, мг/л	0,95 ± 0,12	0,98 ± 0,13	0,67
Альбуминурия, мг/л/сут	5,36 ± 2,59	5,34 ± 3,36	0,88
Мочевая кислота, мкмоль/л	331,2 ± 59,4	369,6 ± 77,7	0,005

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ.

Таким образом, сравнение изученных лабораторно-инструментальных данных у пациентов с предгипертензией в зависимости от величины однократной постнагрузочной гликемии с учетом исходной сопоставимости групп по полу, возрасту, антропометрическим характеристикам не продемонстрировало статистически значимой разницы между группами по электрокардиографическим и эхокардиографическим параметрам, показателям липидного, углеводного, пуринового обменов. Не обнаружено статистически значимых различий традиционных показателей липидограммы у пациентов с эу- и дисгликемией в однократной точке ОГТТ. Однако установлено статистически значимое превышение сывороточной концентрации мочевой кислоты и расчетного показателя апоВ/апоА1 у лиц с ранней постнагрузочной дисгликемией над таковыми у субъектов с нормальными значениями гликемии в каждой точке ОГТТ. Отмечена тенденция к ухудшению выделительной функции почек у лиц с ранней постнагрузочной дисгликемией.

Обсуждение

Предгипертензия представляет собой промежуточную фазу в процессе трансформации нормального АД в гипертензию. Механизмы, обуславливающие принадлежность к сердечно-сосудистому риску, расстройства метаболизма и поражение органов-мишеней у пациентов с предгипертензией по существу те же самые, что и при развернутой гипертонической болезни. Благодаря ряду недавно завершившихся крупных обсервационных исследований установлены определенные предикторы прогрессирования предгипертензии (пожилой возраст, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия натощак и постпрандиальная гипергликемия, гиперинсулинемия/инсулинорезистентность, гиперурикемия, повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка сыворотки) [2–4, 18]. В молодом возрасте ведущую роль в повышении АД

играют механизмы нарушенной барорефлекторной регуляции АД, избыточной нейрогормональной и сосудистой реактивности [19–21]. Определенное значение в развитии артериальной гипертензии могут иметь дефицит экзогенного кальция, магния, увеличение потребления хлорида натрия [22].

При оценке антропометрического статуса включенных в собственное исследование мужчин с предгипертензией, с нашей точки зрения, заслуживает внимания наличие у большинства из них нарушения алиментарного статуса. Применительно к этому аспекту, результаты японского эпидемиологического исследования Jichi Medical School Cohort Study [23], охватившего 4706 мужчин и 7342 женщины в возрасте от 18 до 90 лет, показали достаточно высокую распространенность предгипертензии (34,8% среди мужчин и 31,8% среди женщин), одной из главных детерминант которой оказался ИМТ > 23,0 кг/м². Примечательно, что нахождение ИМТ в верхнем нормальном диапазоне (23,0–24,9 кг/м²) было ассоциировано с увеличением вероятности обнаружения высокого нормального АД в 1,47 раза. Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) обусловило рост вероятности наличия предгипертензии у мужчин в 3,39, у женщин — в 4,23 раза. В другом исследовании CATAMERIS A. Sciacqua и соавторы (2014) у 230 пациентов с гипертонической болезнью, имевших нормогликемию (меньше 155 мг/дл) или гипергликемию (≥ 155 мг/дл) в однократной точке ОГТТ, так же, как и в нашей научной работе, не получили различий по уровню АД, общего холестерина, ИМТ, СКФ в обеих группах, однако пациенты с однократной дисгликемией характеризовались большими значениями триглицеридемии, высокочувствительного С-реактивного белка, меньшими величинами ХС ЛПВП, худшими показателями чувствительности периферических тканей к инсулину, оцениваемой по индексу Matsuda. Применительно к собственной выборке нами также были обнаружены сходные тенденции при отсутствии

значительных различий между показателями АД (как при офисном измерении, так и в ходе СМАД), общего холестерина, СКФ среди предгипертензивных испытуемых с уровнем глюкозы плазмы в 60-минутной точке ОГТТ $< 8,6$ и $\geq 8,6$ ммоль/л. Вместе с тем нам не удалось показать выявленных А. Sciasqua и соавторами (2014) различий по таким лабораторным показателям, как триглицериды, индекс инсулинорезистентности, что могло быть обусловлено спецификой нашей выборки (молодые предгипертензивные мужчины).

Твердо доказанной считается патогенетическая роль нарушений пуринового обмена в формировании инсулинорезистентности у пациентов с предгипертензией. Данные собственного наблюдения убедительно демонстрируют патогенетическое значение гиперурикемии в реализации ранней постнагрузочной дисгликемии при предгипертензии. Обследование нормотолерантных лиц с высоким нормальным уровнем АД, разделенных по признаку величины гликемии в одночасовой точке ОГТТ (< 155 или ≥ 155 мг/дл), позволило различным авторам обнаружить повышенные значения урикемии и расчетных индексов Matsuda, HOMA-IR у тех субъектов, кто обладал ранней постнагрузочной гипергликемией [14, 28]. Эти данные подтвердили патогенетическую роль мочевой кислоты в развитии инсулинорезистентности. Показанная в ряде исследований связь скрытых нарушений углеводного обмена, дислипидемии, урикемии и субклинического поражения органов-мишеней свидетельствует о посреднической роли нарушений метаболизма в развитии гипертонической болезни.

В многочисленных работах продемонстрирована взаимосвязь предгипертензии с ранним асимптомным поражением органов-мишеней (концентрическим ремоделированием и гипертрофией ЛЖ, увеличением дисперсии интервала QT, микроальбуминурией, увеличением толщины комплекса «интима-медиа») у пациентов преимущественно высокого кардиоваскулярного риска среднего и пожилого возраста [29–34]. На основе результатов немногочисленных исследований достаточно крупных когорт, неоднородных по гендерным, возрастным, антропометрическим признакам, в доступной литературе опубликованы сведения о более высоких значениях таких показателей, как ИММЛЖ, альбуминурия, скорость распространения пульсовой волны у нормотензивных и нелеченых гипертензивных субъектов с изолированной ранней постнагрузочной гипергликемией относительно тех лиц, чей гликемический профиль на протяжении всего ОГТТ был безупречным [8–11], что характеризует ее отрицательное влияние на состояние

органов-мишеней. При сопоставлении данных у нормотолерантных лиц с предгипертензией, имеющих в одночасовой точке ОГТТ величины гликемии $< 8,6$ и $\geq 8,6$ ммоль/л, нами не было получено убедительных различий со стороны показателей СМАД, электрической систолы миокарда ЛЖ, структурно-функциональных параметров ЛЖ и ЛП при эхокардиографии, суточной альбуминурии, что, по-видимому, свидетельствует о коротком анамнезе предгипертензии и нарушений метаболического статуса, однако не исключает дальнейшего присоединения изменений со стороны органов-мишеней.

В целом следует констатировать, что, несмотря на значительно возросший в последние годы научный интерес к проблемам предгипертензии и изолированной ранней постнагрузочной гипергликемии, наблюдается явный недостаток научных сведений о состоянии сердечно-сосудистой системы и метаболизма у лиц молодого возраста с нормальным и высоким нормальным АД с учетом особенностей гликемического профиля в рамках стандартного ОГТТ. С учетом данных собственного исследования, результатов многочисленных работ, констатирующих прогностическую важность ранней постнагрузочной гликемии [8–15], а также рекомендаций экспертов Всемирной организации здравоохранения / Международной федерации диабета (2006) [16], экспертов Американской диабетической ассоциации (2015) [35] представляется важным среди мужчин молодого возраста с нормальным и высоким нормальным офисным уровнем АД без кардиоваскулярной патологии выделять тех, кому показано выполнение стандартного ОГТТ с оценкой гликемии в трех точках — натощак, через 1 час и через 2 часа. К их числу могут быть отнесены лица, имеющие хотя бы один из ниже перечисленных признаков: незначительная изолированная гипергликемия натощак (6,1–6,9 ммоль/л в венозной плазме); однократное повышение гликемии до более высоких значений (но не выше 11 ммоль/л) независимо от временной связи с приемом пищи; уровень гликированного гемоглобина $> 5,6\%$ (но не выше 6,5%); ИМТ или ожирение; низкий уровень физической активности; наличие родственников первой линии с кардиоваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом; дислипидемия (уровень холестерина ЛПВП менее 0,9 ммоль/л или уровень триглицеридов более 2,82 ммоль/л); гиперурикемия (> 420 мкмоль/л). Высокая медико-социальная значимость раннего выявления предикторов кардиоваскулярных и обменных нарушений у мужчин молодого возраста свидетельствует о необходимости продолжения исследований в данном направлении.

Выводы

1. Необходимость активного выявления среди мужчин молодого возраста с нормальным и высоким нормальным офисным уровнем АД субъектов, кому показано выполнение стандартного ОГТТ с оценкой гликемии в трех точках (натощак, через 1 час и через 2 часа), очевидна.

2. Выявление лиц с изолированной постнагрузочной гипергликемией (то есть со значением глюкозы плазмы равным или превышающим 8,6 ммоль/л в одночасовой точке стандартного ОГТТ) следует рассматривать как важный элемент в разработке мер первичной профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Мужчинам молодого возраста с предгипертензией и изолированной ранней постнагрузочной гипергликемией свойственны неблагоприятные изменения со стороны пуринового и липидного видов обмена веществ при отсутствии структурно-функциональных отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы, что, однако, не исключает более высокий риск дальнейшего присоединения изменений в органах-мишенях в данной группе по сравнению с лицами, характеризующимися нормальными значениями гликемии в каждой точке стандартного ОГТТ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *J Am Med Assoc.* 2003;289(19):2560–2572.
2. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2126–2134.
3. Anand Chockalingam AB. Patterns and predictors of prehypertension among Healthy urban adults in India. *Angiology.* 2005;56(5):557–563.
4. Yadav S. Prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in an affluent north Indian population. *Indian J Med Res.* 2008;128(6):712–720.
5. Agyemang C, Owusu-Dubus E. Prehypertension in the Ashanti region of Ghana, West Africa: an opportunity for early prevention of clinical hypertension. *Public Health.* 2008;122(1):19–24.
6. Isezuo SA, Sabir AA, Ohwovoriole AE, Fasanmade OA. Prevalence, associated factors and relationship between prehypertension and hypertension: a study of two ethnic African populations in Northern Nigeria. *J Hum Hypertens.* 2011;25(4):224–230.
7. Gupta P, Nagarajau SP, Gupta A, Chikkalingaiah KBM. Prehypertension — time to act. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(2):223–233.

8. Succurro E, Marini MA, Arturi F, Grembiale A, Lugarà M, Andreozzi F et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;207(1):245–249.
9. Niiijima K, Muranaka Y, Ando T, Okada S, Niiijima Y, Hashimoto K et al. Elevated 1-h plasma glucose following 75-g oral glucose load is a predictor of arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2012;29(12):457–460.
10. Sciacqua A, Maio R, Miceli S, Pascale A, Carullo G, Grillo N et al. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. *PLoS One.* 2012;7(9):44470.
11. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired beta-cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2100–2105. doi: 10.1210/jc.2012–3971
12. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(8):650–655.
13. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care.* 2009;32(2):281–286.
14. Sciacqua A, Micel S, Carullo G, Greco L, Succurro E, Arturi F et al. One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1406–1411.
15. Strandberg TE, Pienimäki T, Strandberg AY, Salomaa VV, Pitkälä KH, Tilvis RS et al. One-hour glucose, mortality, and risk of diabetes: a 44-year prospective study in men. *Arch Intern Med.* 2011;171(10):941–954.
16. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a World Health Organization/International Diabetes Federation consultation. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland; 2006. 46 p.
17. Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Сусеков А. В., Сергиенко И. В., Семенова А. Е., Горнякова Н. Б. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации, V пересмотр). М., 2012. 50 с. [Kukharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gornyakova NB et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (Russian recommendations, V revision). Moscow, 2012. 50 p. In Russian].
18. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Russell M et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2009;54(5):974–980.
19. Конради А. О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):406–414. [Konradi AO. Young and elderly patient with hypertension: peculiarities of treatment. Arterial hypertension = Arterial'naya Gipertenziya. 2014;20(5):406–414. In Russian].
20. Барсуков А. В. Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у лиц молодого возраста с различной степенью стабильности гипертензионного синдрома: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб, 2001. 48 с. [Barsukov AV. Condition of the cardiovascular and neurohumoral regulatory systems in persons of young age with varying degrees of hypertensive syndrome stability: Authoref. dissertation of doctor of medical sciences. St Petersburg, 2001. 48 p. In Russian].

21. Барсуков А. В., Горячева А. А. Изменение состояния вегетативной нервной регуляции ритма сердца в зависимости от длительности артериальной гипертонии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2005;1 (Приложение):75. [Barsukov AV, Goryacheva AA. Changing of heart rhythm autonomic nervous regulation state depending on the duration of arterial hypertension. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2005;1(Suppl.):75. In Russian].
22. Чурина С. К., Кузнецов С. Р., Янушкене Т. С., Рыжов Д. В., Ключева Н. З. и др. К патогенезу артериальной гипертонии при дефиците кальция в питьевой воде. Артериальная гипертония. 1995;1(1):25–30. [Tchurina SK, Kuznetsov SR, Yanushkene TS, Ryzhov DV, Klyueva NZ et al. Calcium deficiency in drinking water and arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 1995;1(1):25–30. In Russian].
23. Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S et al. Prevalence and determinants of prehypertension in a Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Hypertens Res.* 2008;31(7):323–330.
24. Sciacqua A, Perticone M, Grillo N, Falbo T, Bencardino G, Angotti E et al. Vitamin D and 1-hour post-load plasma glucose in hypertensive patients. *Cardiovascular Diabetology.* 2014;13:48–56. doi: 10.1186/1475–2840–13–48.
25. Oh TJ, Min SH, Ahn CH, Kim EK, Kwak SH, Jung HS et al. Normal glucose tolerance with a high 1-hour postload plasma glucose level exhibits decreased β -cell function similar to impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab J.* 2015;39(2):147–153. doi: 10.4093/dmj.2015.39.2.147.
26. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Correlation between serum lipids and 1-hour postload plasma glucose levels in normoglycemic individuals. *Diabetes Metab J.* 2014;38(4):294–301.
27. Sesti G, Hribal M, Fiorentino T, Sciacqua A, Perticone F. Elevated 1 h postload plasma glucose levels identify adults with normal glucose tolerance but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Br Med J Open Diabetes Research and Care.* 2014;2(1): e000016. doi: 10.1136/bmjdr-2014–000016.
28. Perticone F, Sciacqua S, Perticone M, Arturi F, Scarpino PE, Quero M et al. Serum uric acid and 1-h postload glucose in essential hypertension. *Diabetes Care.* 2012;35(1):153–157.
29. Markus MR, Stritzke J, Lieb W, Mayer B, Luchner A, Döring A et al. Implications of persistent prehypertension for ageing-related changes in left ventricular geometry and function: the MONICA/KORA Augsburg study. *J Hypertens.* 2008;26(10):2040–2049.
30. Norton GR, Maseko M, Libhaber E, Libhaber CD, Majane OH, Dessein P et al. Is prehypertension an independent predictor of target organ changes in young-to-middle aged persons of African descent? *J Hypertens.* 2008;26(12):2279–2287.
31. Dogru MT, Guneri M, Tireli E, Sahin O, Celik T, Iyisoy A. QT interval and dispersion differences between normal and prehypertensive patients: effects of autonomic and left ventricular functional changes. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9(1):15–22.
32. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(8):1545–1551.
33. Abdal-Barr MG, Safwat M, Nammaw W. Would corrected QT dispersion predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients? *Blood Press.* 2012;21(4):249–254.
34. Tenekecioglu E, Yilmaz M, Yontar OC, Karaagac K, Agca FV, Tutuncu A. Microalbuminuria in untreated prehypertension and hypertension without diabetes. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(10):3420–3429.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care.* 2015;38(suppl.1):S1–S93.

Информация об авторах:

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Мирохина Мария Алексеевна — врач-терапевт клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Сердюков Дмитрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information:

Anton V. Barsuko, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief, Department of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Maria A. Mirokhina, MD, Physician, Department of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Dmitry Yu. Serdyukov, MD, PhD, Doctoral Candidate, Department of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov.

Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов

Н. Р. Рябоконт, Л. В. Кузнецова, И. Е. Зазерская,
Т. И. Казанцева, Е. С. Шелепова, Н. Ю. Яковлева

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

Контактная информация:

Рябоконт Никита Романович,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия 197341.
E-mail: Ryabokon_NR@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
18.06.15 и принята к печати 06.10.15.

Резюме

Физиологическая беременность от момента зачатия и до родов оказывает влияние как на организм женщины в целом, так и на сердечно-сосудистую систему в особенности. В ряде случаев происходит сбой адаптивных механизмов сердечно-сосудистой системы, длительно протекающий без клинических проявлений. Впоследствии данные нарушения вызывают такие осложнения, как преэклампсия, артериальная гипертензия у беременных, синдром задержки развития плода и другие. **Цель исследования** — оценка показателей, характеризующих ригидность артериальной стенки, и их взаимосвязей с уровнем артериального давления, частотой сердечных сокращений, возрастом, данными доплерометрического исследования маточных артерий на протяжении беременности и после родов. **Материалы и методы.** В когортное проспективное исследование включена 31 женщина с физиологически протекающей беременностью, без соматических патологий, в возрасте от 19 до 34 лет (средний возраст — 26 лет). Оценивались параметры артериальной жесткости и доплерометрического исследования кровотока маточных артерий, ряд антропометрических и клинических показателей. **Результаты.** Средние значения рассмотренных параметров на протяжении беременности меняются в пределах 7%. Выявлена значимая связь возраста с индексом аугментации, индексом ригидности артерий во втором триместре. К третьему триместру возрастает среднее значение скорости распространения пульсовой волны, возвращающееся к прежним значениям в послеродовом периоде. Индекс ригидности артерий повышается на протяжении всего периода гестации. В третьем триместре беременности гемодинамика маточных артерий (систола-диастолическое отношение, пульсовой индекс и индекс резистентности) изменяется в зависимости от времени распространения отраженной волны. В раннем послеродовом периоде индекс аугментации уменьшается на фоне роста частоты сердечных сокращений, а также прослеживается сильная взаимосвязь между индексом резистентности артерий и временем распространения отраженной волны. **Выводы.** Показатели артериальной жесткости, измеряемые с помощью данной методики, демонстрируют адаптивные изменения во время физиологической беременности и являются перспективными в отношении прогноза развития заболеваний, связанных с нарушениями эластических свойств сосудов.

Ключевые слова: беременность, жесткость артерий, доплерометрия, маточные артерии

Для цитирования: Рябоконт Н. Р., Кузнецова Л. В., Зазерская И. Е., Казанцева Т. И., Шелепова Е. С., Яковлева Н. Ю. Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):614–622. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-614-622.

Arterial stiffness during pregnancy and after delivery

N. R. Ryabokon', L. V. Kuznetsova, I. E. Zazerskaya,
T. I. Kazantseva, E. S. Shelepova, N. Yu. Yakovleva

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

Corresponding author:

Nikita R. Ryabokon',
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: Ryabokon_NR@almazovcentre.ru

Received 18 June 2015;
accepted 6 October 2015.

Abstract

Background. Physiological pregnancy from conception to birth affects both the woman's body as a whole and cardiovascular system, in particular. In some cases, there is a failure of adaptive mechanisms of the cardiovascular system without clinical manifestations. As a consequence, such complications as pre-eclampsia, hypertension, pregnancy, fetal growth retardation syndrome and others can develop. **Objective.** To evaluate the indicators of arterial rigidity, and their association with blood pressure, heart rate, age, parameters of Doppler study of uterine arteries during pregnancy and after delivery. **Design and methods.** In a cohort prospective study, 31 women with physiological pregnancy without somatic pathologies were included (age from 19 to 34 years, mean age 26 years). The following parameters were assessed: arterial stiffness and Doppler study of uterine artery blood flow, anthropometric and clinical indicators. **Results.** On average, the studied values vary within 7% during pregnancy. There was a significant association between age and augmentation index, arterial rigidity index in the second trimester. Pulse wave velocity increases by the third trimester, and returns to the baseline values in postpartum period. Arterial rigidity index increases throughout gestation period. In the third trimester, uterine artery hemodynamics (including the systolic-diastolic ratio, pulse index and resistance index) varies depending on the time of the reflected wave propagation. In the early postpartum period, augmentation index decreases, at the same time heart rate raises significantly. A strong association between arterial rigidity index and the time of the reflected wave propagation is observed. **Conclusions.** The indicators of arterial stiffness, measured by the used technique, demonstrate adaptive changes during pregnancy and are promising to forecast potential cardiovascular diseases associated with arterial elasticity changes.

Key words: pregnancy, arterial stiffness, Doppler, uterine artery

For citation: Ryabokon' NR, Kuznetsova LV, Zazerskaya EI, Kazantseva TI, Shelepova ES, Yakovleva NYu. Arterial stiffness during pregnancy and after delivery. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):614–622. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-614-622.

Введение

Физиологическая беременность оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему матери и вызывает в ней существенные изменения, которые направлены на обеспечение благоприятного исхода для беременной и плода и носят адаптивный характер [1–3]. Однако в некоторых случаях данные изменения могут носить негативный характер.

Существует сложность диагностики, так как период гестации характеризуется «гипотензивным» эффектом, и повышение артериального давления (АД) в пределах нормальных значений в действительности может свидетельствовать о дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Важной проблемой становится выявление показателей, которые являются предикторами неблагоприятного течения

и исхода беременности [4]. По данным литературы можно сказать, что проблема поиска метода, который сочетал бы в себе простоту, неинвазивность и достаточный уровень достоверности для прогноза гестационных осложнений, еще не решена [5].

Патологические изменения тонуса сосудов связаны с дезадаптацией регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы, что приводит к различным осложнениям как у беременной, так и у плода, например, к преэклампсии (ПЭ), невынашиванию беременности, внутриутробной гипоксии и задержке развития плода [4–7].

Предпринимались попытки (Хитров М. В., Crombach G., Fischer J.) оценить прогностическую значимость многих диагностических тестов, таких как динамика АД во время беременности, суточный мониторинг АД, доплерометрия маточных артерий (МА), показатели эластичности сосудистой стенки и другие [5, 6, 8]. Однако перечисленные методики или технически сложны, или имеют недостаточную прогностическую ценность, или не структурированы.

В последние годы возрос интерес к показателям ригидности сосудов для оценки степени адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности [8]. К основным относятся индекс аугментации (ИА), время распространения пульсовой волны, индекс ригидности артерий (ИРА), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте [9–11].

Таким образом, данные научной литературы подтверждают актуальность изучения указанных показателей у беременных женщин, учитывая, что сведения по динамике жесткости сосудов у женщин на протяжении беременности неоднозначны, противоречивы либо изучены не полностью и требуют уточнения.

Цель данного исследования заключается в оценке показателей, характеризующих ригидность артериальной стенки на уровне плечевой артерии, и их взаимосвязи с уровнем систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД), частотой сердечных сокращений (ЧСС), а также данными доплерометрического исследования МА на протяжении физиологической беременности и в послеродовом периоде.

Материалы и методы

Данное когортное проспективное исследование проводилось на базе отделений Перинатального центра ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2013 по 2015 годы. Группу обследования составила 31 беременная женщина в возрасте от 19 до 34 лет (средний возраст 26 лет)

с физиологически протекающей беременностью, не осложненной соматической патологией.

Критериями включения являлись: спонтанно наступившая и физиологически протекающая беременность, возраст от 18 до 35 лет и подписанное информированное согласие. Из исследования исключались женщины с заболеваниями легких, гломерулонефритом, заболеваниями сердца (пороки сердца, миокардит), анемией средней и тяжелой степени, сахарным диабетом любого типа, онкологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, многоплодной беременностью и беременностью, наступившей при помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

Для постановки диагноза физиологически протекающей беременности (исключения патологии) при отборе пациенток в соответствии с критериями включения/исключения руководствовались Международной Классификацией Болезней 10-го пересмотра.

В исследуемую группу включены 17 первобеременных первородящих и 14 повторнородящих женщин. Средний срок родов составил 38 недель и 6 дней. Операцией кесарева сечения родоразрешены 5 женщин. Среднее АД — 117/74 мм рт. ст. Прибавка массы тела за беременность не превышала 12 кг. Средний индекс массы тела составил 30,5 кг/м².

Обследования проводились в следующие сроки: 22–24 недели гестации, 32–34 недели гестации и 1–2 суток после родов.

У всех пациенток оценивали жесткость артерий по данным мониторинга АД с исследованием ригидности магистральных артерий прибором «BPLab» по программе «Vasotens» (ООО «Петр Телегин», Россия). Определяли следующие показатели: ИА, время распространения отраженной волны (ВРОВ), ИРА, СРПВ, САД, ДАД и ЧСС. Также рассчитывали среднее АД ($СрАД = ДАД + (САД - ДАД) / 3$) и пульсовое АД ($ПАД = САД - ДАД$). На сроке 32–34 недели гестации определяли параметры кровотока в левой и правой МА — индекс резистентности (ИР), систоло-диастолическое отношение (СДО) и пульсовой индекс (ПИ) — на УЗ-аппарате «GE Volusion v8». Характеристики полученных выборок приведены в таблицах 3 и 5.

Нормальность выборочных распределений всех рассматриваемых параметров подтверждена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. В пользу этого вывода говорит и тот факт, что выборочные средние значения всех параметров на всех этапах исследования мало отличались от соответствующих медиан. Наибольшее отклонение среднего значения от медианы было отмечено для выборки СРПВ

в третьем триместре беременности и составило 5%. Это дает основания использовать для анализа данных параметрические методы статистики. Сравнение связанных выборок всех параметров для трех периодов времени с целью установления наличия различий между ними проводилось методом однофакторного дисперсионного анализа «ANOVA повторных выборок» при уровне значимости $p = 0,05$. Для проверки наличия взаимосвязей между параметрами рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона. При расчетах использовался пакет статистических программ «STATISTICA 10» (StatSoft). Форма представления результатов соответствует рекомендациям Ланга Т. А. и Сесик М. [12].

Результаты

В исследуемой группе на всем протяжении беременности наблюдались изменения средних значений параметров, характеризующих степень жесткости стенок артерий среднего калибра, уровень АД и ЧСС (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, средние значения рассмотренных параметров на протяжении бе-

ременности меняются в пределах 7%. Наиболее изменившийся параметр ИРА возрос в среднем на 8 мм рт. ст.

К третьему триместру возрастает среднее значение СРПВ. Если во втором триместре данный показатель составлял 7,3 м/с, то к третьему триместру он увеличился до 7,5 м/с и возвратился к прежним значениям 7,4 м/с в послеродовом периоде. Аналогичная тенденция прослеживается с ЧСС (табл. 1).

ИРА повышается на протяжении всего периода гестации. Наиболее резкий рост отмечен от второго (среднее значение — 115 мм рт. ст.) к третьему триместру беременности (среднее значение — 121 мм рт. ст.); замедление роста более чем в два раза отмечается к послеродовому периоду (среднее значение — 122 мм рт. ст.).

Для характеристики связей между рассматриваемыми непрерывными переменными для каждого периода времени были рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона.

На втором триместре беременности выявлена значимая ($r = 0,83$; $p < 0,00001$) линейная корреляция

Таблица 1

ОБОБЩЕННАЯ ТАБЛИЦА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ОЦЕНИВАЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ НА ПРОТЯЖЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	Триместр 2 n = 31	Триместр 3 n = 31	Ранний послеродовой период n = 28
ИА, %	$\underline{-39,1 (15,7)}$ (-44,8; -33,3)	$\underline{-40,0 (16,9)}$ (-46,7; -33,4)	$\underline{-39,4 (12,6)}$ (-44,6; -34,2)
СРПВ, м/с	$\underline{7,3 (2,0)}$ (6,6; 8,1)	$\underline{7,5 (1,8)}$ (6,8; 8,2)	$\underline{7,4 (1,3)}$ (6,9; 7,9)
ВРОВ, мс	$\underline{121,2 (14,4)}$ (115,9; 126,4)	$\underline{124,1 (16,7)}$ (117,5; 130,7)	$\underline{125,7 (16,7)}$ (120,0; 131,4)
ИРА, мм рт. ст.	$\underline{115,0 (24,3)}$ (106,1; 123,9)	$\underline{121,1 (26,8)}$ (110,5; 131,7)	$\underline{122,2 (26,8)}$ (115,5; 128,9)
САД, мм рт. ст.	$\underline{118 (12)}$ (114; 123)	$\underline{117 (12)}$ (112; 121)	$\underline{116 (11)}$ (112; 120)
ДАД, мм рт. ст.	$\underline{74 (9)}$ (70; 77)	$\underline{74 (9)}$ (70; 77)	$\underline{73 (8)}$ (69; 76)
СрАД, мм рт. ст.	$\underline{89 (10)}$ (85; 92)	$\underline{88 (9)}$ (84; 92)	$\underline{87 (9)}$ (84; 91)
ПАД, мм рт. ст.	$\underline{44 (7)}$ (42; 47)	$\underline{43 (8)}$ (40; 46)	$\underline{43 (5)}$ (41; 45)
ЧСС, уд/мин	$\underline{75 (9)}$ (72; 78)	$\underline{76 (10)}$ (73; 79)	$\underline{73 (6)}$ (70; 76)

Примечание: средние значения (стандартные отклонения) (числитель) и 95% доверительные интервалы (знаменатель) основных контрольных показателей во втором и третьем триместре беременности и сразу после родов (группа контроля). n — объем группы; ИА — индекс аугментации; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ВРОВ — время распространения отраженной волны; ИРА — индекс резистентности артерий; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СрАД — среднее артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВТОРОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

Показатель	n	Значение	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
ИА, %	31	-39,07	-37,0	-68,0	-12,0	15,74	2,83
СРПВ, м/с	31	7,34	7,3	4,0	10,5	1,97	0,35
ВРОВ, мс	31	121,16	121,0	98,0	150,0	14,4	2,58
ИРА, мм рт. ст.	31	114,97	115,0	59,0	185,0	24,25	4,36
САД, мм рт. ст.	31	118,23	120,0	96,0	142,0	11,70	2,10
ДАД, мм рт. ст.	31	73,74	75,0	60,0	93,0	9,40	1,69
СрАД, мм рт. ст.	31	88,57	88,3	72,6	109,3	9,66	1,74
ПАД, мм рт. ст.	31	44,48	45,0	30,0	63,0	7,09	1,27
ЧСС, уд/мин	31	74,90	73,0	60,0	90,0	9,04	1,62

Примечание: оцениваемые параметры во втором триместре беременности (значение, среднее, минимум, максимум, стандартное отклонение, стандартная ошибка). n — объем группы; ИА — индекс аугментации; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ВРОВ — время распространения отраженной волны; ИРА — индекс резистентности артерий; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СрАД — среднее артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕТЬЕГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

Показатель	n	Значение	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
ИА, %	31	-40,03	-40,0	-75,0	-10,0	16,89	3,25
СРПВ, м/с	31	7,47	7,9	4,6	10,9	1,76	0,34
ВРОВ, мс	31	124,07	120,0	92,0	152,0	16,66	3,2
ИРА, мм рт. ст.	31	121,11	120,0	57,0	200,0	26,79	5,16
САД, мм рт. ст.	31	116,52	119,0	92,0	139,0	11,76	2,26
ДАД, мм рт. ст.	31	73,82	73,0	62,0	95,0	8,72	1,67
СрАД, мм рт. ст.	31	88,05	89,3	72,7	106,7	9,14	1,76
ПАД, мм рт. ст.	31	42,7	44,0	26,0	57,0	7,73	1,49
ЧСС, уд/мин	31	76,04	75,0	64,0	96,0	7,96	1,53
ЛМА СДО	31	1,81	1,82	1,43	2,4	0,24	0,05
ЛМА ПИ	31	0,74	0,74	0,46	1,2	0,19	0,04
ЛМА ИР	31	0,54	0,55	0,36	0,8	0,13	0,03
ПМА СДО	31	1,82	1,75	1,55	2,3	0,21	0,04
ПМА ПИ	31	0,73	0,76	0,37	1,01	0,19	0,04
ПМА ИР	31	0,59	0,6	0,36	0,82	0,12	0,02

Примечание: оцениваемые параметры в третьем триместре беременности (значение, среднее, минимум, максимум, стандартное отклонение, стандартная ошибка). n — объем группы; ИА — индекс аугментации; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ВРОВ — время распространения отраженной волны; ИРА — индекс резистентности артерий; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СрАД — среднее артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛМА — левая маточная артерия; СДО — систоло-диастолическое отношение; ПИ — пульсовый индекс; ИР — индекс резистентности; ПМА — правая маточная артерия.

между исходными показателями САД и ДАД. Значимая корреляция выявлена также между возрастом и показателями, зависящими от состояния кровеносных сосудов — ИА ($r = 0,39$, $p = 0,045$) и резистентности артерий ($r = -0,49$, $p = 0,009$), что свидетельствует об увеличении артериальной жесткости при беременности в зависимости от возраста и говорит о существенном влиянии возрастных изменений. Характеристики СРПВ и ВРОВ

во втором триместре беременности не коррелируют с показателями АД.

В третьем триместре беременности связь между возрастом и ИА ослабевает ($r = 0,23$), однако сохраняется умеренная значимая отрицательная корреляция возраста с ИРА ($r = -0,40$, $p = 0,04$), то есть с возрастом уменьшаются показатели ИРА. Кроме возраста, ИРА положительно коррелирует с САД ($r = 0,49$, $p = 0,009$) и отрицательно — с ЧСС

($r = -0,42$, $p = 0,03$). Как и во втором триместре беременности, не отмечено значимой связи между АД и показателями СРПВ и ВРОВ.

В третьем триместре беременности оценивались параметры, связанные с состоянием МА: систоло-диастолическое отношение, ПИ и ИР левой МА (ЛМА) и правой МА (ПМА). При нормальном развитии беременности параметры ЛМА и ПМА положительно коррелируют между собой ($p < 0,05$) и отрицательно — со ВРОВ. Отрицательная связь выявлена между СРПВ и ПИ ЛМА (табл. 4).

В раннем послеродовом периоде появляется умеренная отрицательная корреляция между ИА и ЧСС ($r = -0,43$, $p = 0,032$), а также сильная положительная корреляция между ИРА и ВРОВ ($r = 0,62$, $p = 0,0009$) (табл. 5).

Таким образом, у обследованных женщин показатели, связанные с АД, взаимосвязаны с признаками, характеризующими свойства ЛМА и ПМА. Показатели СРПВ и ВРОВ в третьем триместре беременности коррелируют только с параметрами МА.

В третьем триместре беременности у троих женщин (ИА соответственно составил -13 , -19 и -18%) развилась умеренная либо тяжелая ПЭ. У четвертой женщины (ИА = -12%) сохранялись нормальные показатели до родоразрешения.

Обсуждение

Беременность связана с рядом физиологических изменений сосудов, в том числе с увеличением сердечного выброса и снижением периферического

Таблица 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЦЕНИВАЕМЫХ ПРИЗНАКОВ

Признак	ВРОВ	ЛМА			ПМА		
		СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
СРПВ, м/с	0,20	0,25	-0,55	-0,16	0,13	-0,20	-0,21
ВРОВ, мс		-0,36	-0,64	-0,43	-0,45	-0,51	-0,14
ЛМА СДО			0,25	0,17	0,84	0,50	0,09
ЛМА ПИ				0,32	0,36	0,54	0,10
ЛМА ИР					0,06	0,41	0,47
ПМА СДО						0,42	0,27
ПМА ПИ							0,23

Примечание: Корреляционная матрица признаков, характеризующих распространение пульсовой и отраженной волн и свойства левой и правой маточных артерий (обозначения пояснены в тексте) для группы контроля в третьем триместре беременности ($n = 31$, $p < 0,05$). Выделены значимые корреляции. ВРОВ — время распространения отраженной волны; ЛМА — левая маточная артерия; ПМА — правая маточная артерия; СДО — систоло-диастолическое отношение; ПИ — пульсовой индекс; ИР — индекс резистентности; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Таблица 5

ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАННЕГО ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

Показатель	n	Значение	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
ИА, %	28	-40,17	-39,5	-68,0	-22,0	12,24	2,49
СРПВ, м/с	28	7,39	7,65	5,1	9,6	1,33	0,27
ВРОВ, мс	28	125,21	123,5	100,0	153,0	13,87	2,83
ИРА, мм рт. ст.	28	122,38	120,0	99,0	153,0	16,46	3,36
САД, мм рт. ст.	28	115,67	117,5	96,0	135,0	10,83	2,21
ДАД, мм рт. ст.	28	72,46	72,5	60,0	88,0	7,96	1,62
СрАД, мм рт. ст.	28	86,86	87,3	72,3	101,67	8,68	1,77
ПАД, мм рт. ст.	28	43,21	43,0	34,0	52,0	5,19	1,06
ЧСС, уд/мин	28	73,46	73,0	63,0	88,0	7,67	1,56

Примечание: оцениваемые параметры в раннем послеродовом периоде (значение, среднее, минимум, максимум, стандартное отклонение, стандартная ошибка). n — объем группы; ИА — индекс аугментации; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ВРОВ — время распространения отраженной волны; ИРА — индекс резистентности артерий; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СрАД — среднее артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

сопротивления и АД [13]. Эти изменения очевидны уже в 5 недель беременности [14] и в значительной степени определяются состоянием эндотелия сосудов. Полученные нами параметры, характеризующие адаптивные особенности в организме женщины на протяжении беременности, частично совпадают, а частично расходятся с данными научной литературы. В данном исследовании выявлена значимая взаимосвязь между доплерометрическими данными кровотока в МА и параметрами артериальной жесткости, что обусловлено максимальным маточным кровотоком именно в третьем триместре. Данные литературы также подтверждают, что во II и III триместрах неосложненной беременности происходит снижение сосудистого сопротивления и увеличение диастолической скорости кровотока в МА, что приводит к снижению в них СДО к 20–22-й неделе беременности [13–16].

Работы Е. А. Новичковой (2009) показывают связь срока физиологической беременности с величиной СРПВ, характеризующей жесткость артериальной стенки. По мере увеличения срока беременности растет и показатель СРПВ, что также совпадает с результатами нашего исследования. У исследуемых женщин не наблюдалось снижения параметров, характеризующих артериальную жесткость во втором триместре, хотя в результатах, изложенных М. L. Macedo и D. Luminoso (2009), выявлено, что во время второго триместра беременности показатели жесткости аорты снижаются, а от второго триместра беременности к третьему наблюдается их рост. Ряд одних авторов отмечает снижение СРПВ с увеличением срока физиологической беременности [17], а ряд других — увеличение СРПВ с 24 недель беременности до момента родов [18], что совпадает с результатами нашего исследования. Другие же (Smith, Morris, Gallery, 2004) не нашли взаимосвязи между сроком беременности и ИА, величина которого зависит от ПАД и САД, но указывают, что в случае уменьшения средней мощности пульсовой волны происходит нарушение периферического кровотока [19]. В исследованиях Р. Ф. Абрамовой (2011) выявлено, что изменения показателей сфигмограммы при неосложненной беременности зависят только от срока беременности и указывают на снижение сосудистого сопротивления и увеличение диастолического кровотока с ростом срока гестации. Однако для группы беременных с ПЭ выявлены существенные отличия в изменениях показателей сфигмографии по мере развития беременности от изменений аналогичных показателей при физиологической беременности. Увеличение СРПВ и ИА показано и в случаях беременности, осложненной артериальной гипертензией и ПЭ [20–22].

Полученные данные показывают значительное влияние возрастных изменений артериальной стенки во втором триместре беременности, что характерно для данного срока: ведь именно в этот период манифестируют заболевания сердечно-сосудистой системы беременной женщины, а также развивается плацентарная недостаточность. Взаимосвязь возраста и параметров артериальной ригидности ослабевает в третьем триместре, когда в большей степени преобладает влияние показателей течения данной беременности, по сравнению с изменениями параметров сосудов в догестационном периоде. Результаты данного исследования противоречат некоторым публикациям как отечественных, так и зарубежных авторов, где не выявлена взаимосвязь между сроком гестации и параметрами артериальной жесткости, что может быть связано с особенностями выборки пациенток или разницей в проведении методик обследования.

В третьем триместре беременности у трех женщин с наиболее близкими к патологическим значениями ИА развилась умеренная либо тяжелая ПЭ. Эти случаи требуют специального анализа, выходящего за рамки данной статьи, однако, очевидно, что у беременных женщин с показателем ИА на 22–24-й неделе гестации в пределах (–20, —10) в дальнейшем может быть диагностирована ПЭ. Полученные нами данные позволяют утверждать, что уже по прошествии двух суток после родов происходит регресс таких параметров, как ИРА, ИА и СРПВ, до значений начала второго триместра беременности.

Выводы

Результаты данного исследования демонстрируют адаптивные изменения сосудов на протяжении беременности и после родов. Выявлена динамика изменения показателей эластических свойств сосудов (ИА, СРПВ, ИРА, ВРОВ), и охарактеризована их взаимосвязь с показателями возраста, АД, ЧСС, данными доплерометрического исследования МА (ПИ, ИР, СДО).

Данная методика демонстрирует адаптивные изменения во время физиологической беременности и является перспективной в отношении прогноза развития заболеваний, связанных с нарушениями эластических свойств сосудов. Результаты измерений коррелируют с данными доплерометрического исследования. Существенными преимуществами методики являются ее неинвазивность и безопасность для беременной женщины.

Финансирование исследования / Financial support

Исследования проводились в рамках государственного задания № 25 «Поиск предикторов и терапевтических мишеней развития гестационных осложнений и заболеваний плода, новорожденных и детей раннего возраста».

The study was conducted within the State research project № 25 «The search of predictors and therapeutical targets in gestational complications, fetal pathologies, and diseases of newborns and small children».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Macedo ML, Luminoso D, Savvidou MD, McEniery CM, Nicolaides KH. Maternal wave reflections and arterial stiffness in normal pregnancy as assessed by applanation tonometry. *Hypertension*. 2009; 51(4):1047–1051.
- Сидорова И. С., Кулаков В. И., Макаров И. О. Руководство по акушерству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 25–47. [Sidorova IS, Kulakov VI, Makarov IO. Guidelines for obstetrics. Moscow: GEOTAR Media, 2009. P. 25–47. In Russian].
- Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Серов В. Н. Национальное руководство. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 30–256. ISBN 978–5–9704–2176–5. [Ailamazyan EK, Kulakov VI, Radzinsky VE, Serov VN. National leadership. Obstetrics. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P. 30–256. In Russian].
- Серов В. Н., Сухих Г. Т., Баранов И. И. Неотложные состояния в акушерстве. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 14–278. ISBN 978–5–9704–2001–0. [Serov VN, Dry GT, Baranov II. Emergency conditions in obstetrics. Moscow: GEOTAR Media, 2011. P. 14–278. In Russian].
- Хитров М. В. Динамика показателей эхокардиографии матери при физиологическом течении беременности. Эхография. 2003;3:298–305. [Khitrov MV. Dynamics of echocardiography mother in physiological pregnancy. Ekhocardiografiya = Sonography. 2003;3:298–305].
- Crombach G, Vetter K. Intrauterine Wachstumsrestriktion. Teil II: Klinisches Management Gynäkologie. 2007;40 (12):983.
- Goecke TW, Krüssel JS, Fisher J. Prostacyclin deficiency and reduced fetoplacental blood flow in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50 (7):103–107.
- Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots M, Bruinse HW. Arterial stiffness and fetal growth in normotensive pregnancy. *Am J Hypertens* 2005;18(3):337–341.
- O'Rourke T, Yochem J, Connolly AA, Price MH. Genome mapping and genomes. Netherlands: Springer. 2004;1(1):66.
- Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, Ledwozyw A, Kantor A, Robb AO. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(4):353–356. doi: 10.1007/s00005–014–0278-x
- Новичкова Е. А. Характеристика эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции у женщин с артериальной гипертензией в период беременности. Автореф. дис. канд. мед. наук. Иваново, 2009. С. 23–60. [Novichkova EA. Vascular elasticity and autonomic regulation in hypertensive women during pregnancy. PhD thesis. Ivanovo, 2009. P. 23–60. In Russian].
- Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов (перевод с английского под ред. В. П. Леонова). М.: Практическая медицина, 2011. 480 с. [Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated Guide to the authors, editors and reviewers (translated from English ed. V.P. Leonov). Moscow: Practical Medicine, 2011. 480 p. In Russian].
- Рогоза А. Н. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;4:18–27. [Rogoza AN. The rigidity of the vascular wall and the functional state of microvascular skin in middle-aged individuals with hypertension. *Regional Circulation and Microcirculation*. 2014;4:18–27. In Russian].
- Стрижаков А. Т., Бунин А. Т., Медведьев М. В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. М.: М-Медицина, 1990. 239 с. [Strizhakov AT, Bunin AT, Medvedev MV. Ultrasound diagnosis in obstetrics clinic. Moscow: Medicine, 1990. 239 p. In Russian].
- Агеева М. И., Митьков В. В., Малахова Е. Е. Сравнительная оценка состояния плацентарного кровообращения и гемодинамики плода с патологическими типами актокардиограмм различной степени тяжести. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002;39(3):34. [Ageeva MI, Mit'kov VV, Malakhov EE. Comparative assessment of the placental circulation and fetal hemodynamics with pathological types actocardiograms varying severity. *Ultrasonic and Functional Diagnostics*. 2002;39(3):34. In Russian].
- Апресян С. В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 56 с. [Aprasian SV. Pregnancy and childbirth at extragenital diseases. Moscow: GEOTAR Media, 2009. 56 p. In Russian].
- Стрюк Р. И. Пути решения проблемы артериальной гипертензии при беременности. Российский кардиологический журнал. 2013;4(102):64–69. [Stryuk RI. Ways of solving the problem of hypertension in pregnancy. *Journal of Cardiology*. 2013;4(102):64–69. In Russian].
- Кобалава Ж. Д., Чистяков Д. А., Терещенко С. Н. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания. Кардиология. 2013;6:75–80. [Kobalava ZhD, Chistyakov DA, Tereschenko SN. Gene polymorphism of angiotensin II receptor vascular and cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2013;6:75–80. In Russian].
- Robb AO, Nicholas M. The influence of the menstrual cycle, normal pregnancy and pre-eclampsia on platelet activation. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(2):372–387. ISSN: 0340–6245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH09-06-0358>
- Альпин А. Я., Абрамова Р. М. О некоторых противоречиях между гидродинамической теорией кровотока и экспериментальными данными. XXXVII Ломоносовские чтения в Северодвинске, 2009. 53–66 с. [Al'pin AY, Abramova RM. Some contradictions between the theory of hydrodynamic flow and experimental data. XXXVII Lomonosov Readings in Severodvinsk, 2009. P. 53–66. In Russian].
- Spasojevic M, Smith SA, Morris JM, Gallery EDM. Peripheral arterial pulse wave analysis in women with pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG*. 2005;112(11):1475–1478. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00701
- Roman MJ, Simone G, Devereux RB, Alderman M, Laragh JH. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101(19):2271–2276.
- Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Robb AO. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement

regimens in premature ovarian failure Hypertension. 2009;53(5):805–811. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126342

Информация об авторах:

Рябоконт Никита Романович — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузнецова Любовь Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Казанцева Тамара Иосифовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического моделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шелепова Екатерина Сергеевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлева Наталья Юрьевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии беременности и родов Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nikita R. Ryabokon', MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Lyubov' V. Kuznetsova, MD, PhD, Head, Laboratory Reproduction and Women's Health, Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, DSc, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tamara I. Kazantseva, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher, Scientific Laboratory of Mathematical Modeling, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina S. Shelepova, MD, Researcher, Research Laboratory of the Reproduction and Health of the Woman, Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Natalia Yu. Yakovleva, MD, Researcher, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Pregnancy and Childbirth, Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

Уровень обеспеченности витамином D у беременных с преэклампсией

Е. С. Шелепова, Н. Ю. Яковлева, Н. Р. Рябоконтъ,
Л. В. Кузнецова, Э. Д. Хаджиева, И. Е. Зазерская

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

Контактная информация:

Шелепова Екатерина Сергеевна,
научно-исследовательская лаборатория
репродукции и здоровья женщины
Института перинатологии и педиатрии
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: shelepowa@gmail.com

Статья поступила в редакцию
02.07.15 и принята к печати 22.10.15.

Резюме

Цель исследования — оценка уровня витамина D у беременных с преэклампсией. **Материалы и методы.** Исследование — когортное, ретроспективное и проспективное. Обследовано 99 беременных репродуктивного возраста (средний возраст — $29 \pm 2,1$ года), с преэклампсией (основная группа, $n = 48$) и физиологической беременностью (контрольная группа, $n = 51$). Время включения — с сентября 2013 года по июнь 2014 года. Всем беременным произведен забор биообразцов крови с последующим определением уровня 25-гидроксикальциферола. Все пациентки проживали в Санкт-Петербурге и Ленинградской области и получали поливитаминный комплекс, содержащий 400 МЕ витамина D. **Результаты.** Проанализированы 2 группы беременных. На основании проведенного исследования установлена частота выявления дефицита витамина D в основной группе — 73%; в группе контроля дефицит витамина D не выявлен. Частота выявления недостаточности витамина D в основной группе — 25%, в контрольной группе — 14%. Частота нормального уровня витамина D в основной группе составила 2%, в контрольной группе — 86% ($p < 0,0001$). **Заключение.** Данное исследование показало, что у пациенток с преэклампсией в 2,5 раза чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови (менее 30 нг/мл), поэтому уровень витамина D у беременных женщин (недостаточность и дефицит) может являться одним из факторов риска развития преэклампсии.

Ключевые слова: витамин D, 25-гидроксикальциферол, преэклампсия, беременность

Для цитирования: Шелепова Е. С., Яковлева Н. Ю., Рябоконтъ Н. Р., Кузнецова Л. В., Хаджиева Э. Д., Зазерская И. Е. Уровень обеспеченности витамином D беременных с преэклампсией. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):623–629. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-623-629.

Vitamin D level in pregnant women with preeclampsia

E. S. Shelepova, N.Yu. Yakovleva, N. R. Ryabokon',
L. V. Kuznetsova, E. D. Khadzhieva, I. E. Zazerskaya

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

Corresponding author:

Ekaterina S. Shelepova,
Department of Reproduction and Women
Health, Institute of Perinatology and
Pediatrics, V.A. Almazov Federal North-
West Medical Research Centre, 2 Akkuratov
street, St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: shelepowa@gmail.com

Received 2 July 2015;
accepted 22 October 2015.

Abstract

Objective. The objective of this research was to estimate frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women with preeclampsia. **Design and methods.** This is a cohort retrospective and prospective study. From September 2013 to June 2014 we enrolled 99 pregnant women (mean age $29 \pm 2,1$ years) with preeclampsia (main group, $n = 48$) and with physiological pregnancy (control group, $n = 51$). Blood samples were taken from all women for 25 (OH)D detection. All patients were citizens of St Petersburg and Leningrad region. All of them took multivitamin complex containing vitamin D 400 IU. **Results.** Vitamin D deficiency was found in 73 % of women in the main group, while there was not a single case of vitamin D deficiency among controls. The occurrence of vitamin D insufficiency was 25 % and 14 % in the main and control groups, respectively. Only 2 % of women in the main group had normal level of vitamin D, while the rate of normal vitamin D level achieved 86 % in the control group ($p < 0,0001$). **Conclusions.** The frequency of serum vitamin D insufficiency (less than 30 ng/ml) is 2,5-fold higher in pregnant women with preeclampsia than in control women. The role of vitamin D level (insufficiency and deficiency) as a risk factor for preeclampsia development should be considered in pregnancy.

Key words: vitamin D, 25 (OH)D, preeclampsia, pregnancy

For citation: Shelepova ES, Yakovleva NYu, Ryabokon' NR, Kuznetsova LV, Khadzhieva ED, Zazerskaya IE. Vitamin D level in pregnant women with preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):623–629. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-623-629.

Введение

В последние годы в России до 20,6 % увеличилась частота преэклампсии, которая является одной из основных причин материнской смертности [1].

Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о таких неблагоприятных перинатальных исходах при дефиците витамина D, как рахит, деминерализация костной структуры [2]. Дефицит витамина D увеличивает частоту преждевременных родов, снижения веса при рождении и гипертонической болезни во время беременности [2–7]. Авторы полагают, что эти состояния могут возникать в результате недостаточного влияния витамина D на иммуносупрессию или плацентарное развитие

у пациенток с дефицитом витамина D [3, 8]. Таким образом, дефицит витамина D может быть включен в патофизиологию преэклампсии.

Витамин D является стероидным гормоном, который, прежде всего, синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения. Витамин D подвергается гидроксилированию в печени с образованием кальцидиола (25-ОН-витамина D, 25 (OH)D), который является неактивной формой. Кальцидиол под воздействием 1- α -гидроксилазы почечных канальцев или плаценты превращается в активную форму витамина D — кальцитриол (1,25 (OH) $_2$ -витамин D) или D-гормон [9]. Период полураспада 1,25 (OH) $_2$ -витамина D несколько минут,

более точная оценка состояния витамина D определяется с помощью измерений 25 (ОН)D, который имеет период полураспада 2–3 недели [10].

Выделяют 3 нормативных класса градации по уровню концентрации 25 (ОН)D в сыворотке: 1-й класс — «дефицит витамина D» при концентрации 25 (ОН)D < 20 нг/мл; 2-й класс — «недостаток витамина D» при концентрации 25 (ОН)D > 21 и < 30 нг/мл; 3-й класс — «норма витамина D» при концентрации 25 (ОН)D ≥ 30 нг/мл [11].

В тканях матки, яичников, плаценты, гипофиза имеются рецепторы к витамину D и 1α-гидроксилаза. Витамин D подавляет ренин-ангиотензиновую систему и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, препятствует антикоагулянтной активности, тем самым предотвращает развитие артериальной гипертензии. Активная форма витамина D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом [12–14].

Ведущую роль в патогенезе преэклампсии играет отклонение в процессе ангиогенеза. В плаценте ангиогенез претерпевает две фазы: пролиферации в начале беременности и васкулярного ремоделирования во второй половине ее, с пиками в середине гестации и перед родами [15, 16]. В результате нарушения ангиогенеза и пониженной способности к восстановлению эндотелия развивается эндотелиальная дисфункция. Витамин D улучшает ангиогенные свойства эндотелиальных клеток-предшественников, тем самым снижает риск развития преэклампсии [17–19]. В настоящее время нет клинических рекомендаций по применению витамина D, необходимого для профилактики гестационных осложнений и преэклампсии.

Цель исследования — оценить уровень витамина D у беременных с преэклампсией.

Материалы и методы

Когортное ретроспективное и проспективное исследование выполнено в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Институте перинатологии и педиатрии, отделении патологии беременности и родильном отделении.

Время включения: с сентября 2013 года по июнь 2014 года. В исследование включено 99 беременных репродуктивного возраста. Всем беременным произведен забор биообразцов крови с последующим определением уровня 25-гидроксикальциферола. Все пациентки проживали в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Все пациентки с ранних

сроков беременности получали поливитаминный комплекс, содержащий 400 МЕ витамина D.

Критерии включения для пациенток обеих групп: возраст 20–40 лет, подписание информированного согласия. Критерии исключения из исследования: хроническая артериальная гипертензия; сахарный диабет; заболевания почек — хроническая почечная недостаточность; заболевания желудочно-кишечного тракта; перенесенные операции на органах желудочно-кишечного тракта; онкологические заболевания; псориаз; ревматические заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, спондилоартрит; прием препаратов, влияющих на усвоение витамина D (кортикостероиды, иммунодепрессанты, антиконвульсанты, антациды, препараты, содержащие алюминий, низкомолекулярные гепарины, нестероидные противовоспалительные препараты).

Группу № 1 (n = 48) составили беременные с преэклампсией умеренной и тяжелой степени. Диагноз формулировался в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10), критерии диагностики представлены в таблице 1.

Умеренная преэклампсия наблюдалась у 37 (77%) беременных. Все беременные отмечали повышение артериального давления (АД) впервые во время данной беременности. Величина систолического АД колебалась от 140 до 159 мм рт. ст., в среднем составив $152 \pm 1,5$ мм рт. ст., а диастолическое АД — в пределах от 90 до 109 мм рт. ст., в среднем составив $95 \pm 0,7$ мм рт. ст. Показатели белка в суточной пробе мочи варьировали от 0,3 до 4,9 г/л. Данный симптом регистрировался у 37 (100%) беременных. У 34 (92%) беременных обнаружены отеки нижних и верхних конечностей.

Тяжелая преэклампсия наблюдалась у 11 (23%) беременных. Величина систолического АД составляла более 160 мм рт. ст., в среднем — $175 \pm 1,6$ мм рт. ст., а диастолическое АД — более 110 мм рт. ст., в среднем — $120 \pm 1,3$ мм рт. ст. Протеинурия в суточной пробе мочи составила более 5 г/л. Артериальная гипертензия и протеинурия регистрировались у всех беременных этой подгруппы. Отеки конечностей, брюшной стенки, лица осложняли течение беременности у 11 (100%) больных.

Средний возраст обследованных беременных — $29,5 \pm 0,6$ года. Срок беременности — 30–38 недель.

Группу № 2 (n = 51) составили женщины с физиологически протекающей беременностью. Результаты комплексного исследования показали, что АД

Таблица 1

**КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ, 2010)**

Показатель	Умеренно выраженная	Тяжелая
Артериальная гипертензия	$\geq 140/90$ мм рт. ст.	$> 160/110$ мм рт. ст.
Протеинурия	$> 0,3$ г/сут, но < 5 г/сут	> 5 г/сут
Креатинин	норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	отсутствует	< 500 мл/сут
Нарушение функции печени	отсутствует	повышение АлАТ, АсАТ
Тромбоциты	норма	$< 100 \times 10^9$ /л
Гемолиз	отсутствует	+
Неврологические симптомы	отсутствуют	+
Задержка роста плода	- / +	+

Примечание: АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Таблица 2

ЧАСТОТА НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Уровень 25-гидроксикальциферола	Группа № 1 (беременные с преэклампсией) (n = 48)	Группа № 2 (женщины с физиологически протекающей беременностью) (n = 51)
Дефицит (< 20 нг/мл)	35 (73%)	—
Недостаточность (21–30 нг/мл)	12 (25%)	7 (14%)
Норма (≥ 30 нг/мл)	1 (2%)	44 (86%)

Таблица 3

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ 25-ГИДРОКСИКАЛЬЦИФЕРОЛА
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови	Группа № 1 (беременные с преэклампсией) (n = 48)	Группа № 2 (женщины с физиологически протекающей беременностью) (n = 51)
Дефицит (< 20 нг/мл)	$13,18 \pm 0,3$	—
Недостаточность (21–30 нг/мл)	$23,76 \pm 0,2^*$	$27,92 \pm 0,3$
Норма (≥ 30 нг/мл)	$36,6 \pm 0^{**}$	$45,75 \pm 0,4$

Примечание: значимость различий по сравнению с группой контроля: * — $p < 0,0001$; ** — $p < 0,0001$.

оставалось в пределах уровней 90/60 и 120/80 мм рт. ст. (величина систолического АД в среднем составила $115 \pm 1,5$ мм рт. ст., а диастолического — $75,0 \pm 2,1$ мм рт. ст.). У всех беременных обследуемой группы отсутствовали патологические изменения в моче. Исследование динамики массы тела показало, что общая прибавка за всю беременность составила в среднем $10,02 \pm 0,3$ кг и носила равномерный характер. Средний возраст обследованных беременных — $28,5 \pm 0,4$ года. Срок беременности — 30–38 недель.

Для определения уровня 25-гидроксикальциферола (25 (ОН)D) использован электрохемилюминесцентный метод с использованием анализатора «Architect 2000» на базе центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Для обработки данных использовался статистический программный пакет «STATISTICA 10 En» (StatSoft, Inc.). Из статистических методов применялись непараметрический критерий Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

для нормализованных показателей (логарифмов концентраций), анализ таблиц сопряженности, диаграммный анализ Тьюки.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенного исследования установлена частота выявления дефицита витамина D в основной группе — 73 % (35 беременных); в группе контроля дефицит витамина D не выявлен (табл. 2). Частота выявления недостаточности витамина D в основной группе составила 25 % (12 беременных), в контрольной группе — 14 % (7 беременных). Частота нормального уровня витамина D в основной группе составила 2 % (1 беременная), в контрольной группе — 86 % (44 беременных) ($p < 0,0001$).

Средний уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови в основной группе № 1 соответствовал значению дефицита (16,3 нг/мл), в группе контроля средний уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови соответствовал норме (38,3 нг/мл) (табл. 3).

Для более наглядной характеристики распределения значений витамина D в группах наблюдения приведена совместная диаграмма Тьюки «ящики с усами», иллюстрирующая отличие показателей концентрации витамина D в исследуемых группах (рис.). Критерий Манна-Уитни и F-критерий Фишера для ANOVA подтверждают значимое различие основной и контрольной групп ($p < 0,0001$).

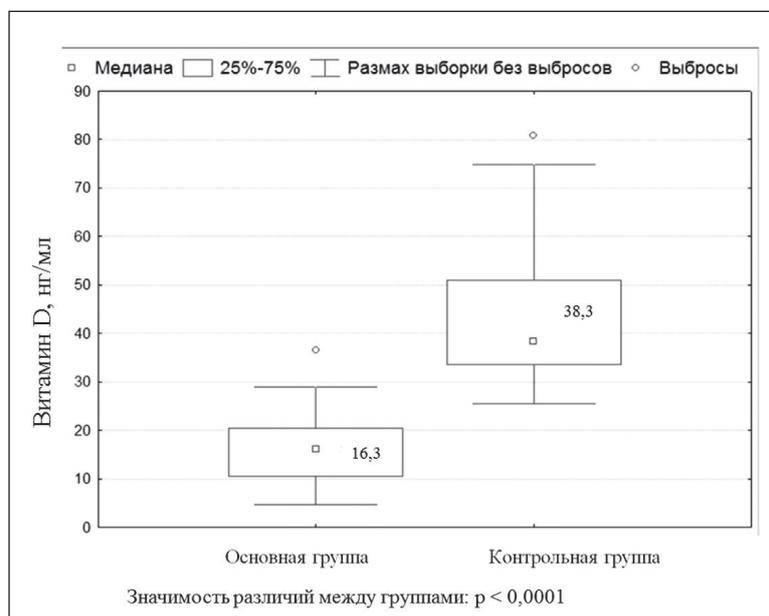
Изучение роли дефицита и недостаточности витамина D имеет значение для предотвращения связанных с ним осложнений беременности. Дан-

ные настоящего исследования находят подтверждение в литературе. Дефицит или недостаточность витамина D во время беременности приводят к увеличению числа случаев преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов, бактериального вагиноза, а также влияют на здоровье младенцев [20].

Наличие витамина D и его рецепторов в плаценте, а также способность витамина D модулировать иммунные, воспалительные и сосудистые реакции, позволяют обосновать роль дефицита витамина D у беременных в патогенезе преэклампсии [21].

В недавнем исследовании уровня 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови при беременности до момента появления признаков преэклампсии доказано, что уровень витамина D, оцененный на ранних сроках беременности, оказался ниже среди женщин, у которых развилась преэклампсия. При уровне витамина D в сыворотке крови менее 20 нг/мл риск развития преэклампсии был в два раза выше [4]. С. Е. Powes и соавторы (2010) выявили, что в первом триместре уровень 25 (ОН)D не был связан с развитием преэклампсии [22]. Исследование, проведенное в Норвегии среди 23 423 первородящих женщин, определило, что ежедневный прием 400–600 МЕ витамина D на 27% снижает риск развития преэклампсии по сравнению с женщинами, не получавшими добавок витамина D. Эти исследования позволяют предположить наличие взаимосвязи между дефицитом витамина D и развитием преэклампсии [7]. Необходимо проводить дополнительные исследования, которые могут про-

Рисунок. Совместная диаграмма распределения 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови по группам



яснить воздействие дефицита витамина D во время беременности и определить преимущества терапии препаратами витамина D в снижении неблагоприятных исходов у матери и ребенка [2, 4].

Пациентки, участвующие в нашем исследовании, проживали в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Исследование, проведенное в период с сентября по июнь, показало недостаточность применения с ранних сроков беременности только поливитаминных комплексов, содержащих 400 МЕ витамина D. В результате частота выявления дефицита витамина D в группе беременных с преэклампсией составила 73%, в то время как в группе беременных с физиологической беременностью дефицит витамина D не был выявлен. Частота выявления недостаточности витамина D в основной группе составила 25%, в контрольной группе — 14%. Таким образом, только у одной беременной из основной группы значение 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови соответствовало норме, в то время как в контрольной группе у большинства беременных (44 из 51, что составило 86%) отмечено нормальное содержание 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови. Средний уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови в основной группе соответствует значению дефицита (16,3 нг/мл), в группе контроля средний уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови соответствует норме (38,3 нг/мл). Таким образом, у беременных с преэклампсией существенно чаще встречаются дефицит и недостаточность витамина D, что иллюстрирует совместная диаграмма (рис.).

Выводы

Данное исследование показало, что у пациенток с преэклампсией в 2,5 раза чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови (менее 30 нг/мл), поэтому уровень витамина D у беременных женщин (недостаточность и дефицит) может являться одним из факторов риска развития преэклампсии. Исследование показало возможную необходимость определения 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у женщин из группы риска по развитию преэклампсии на этапе прегравидарной подготовки с последующим подбором индивидуальной дозы витамина D для достижения целевого уровня 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови более 30 нг/мл.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. В. И. Кулакова, Э. К. Айламазян, В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1200 с. [Obstetrics: national guidelines. Eds. VI Kulakov, EK Ailamazyan, VE Radzinskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 1200 p. In Russian].
2. Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *J Gynecol Obstet Invest.* 1981;12(3):155–161.
3. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali A et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol.* 2009;81(1):17–24.
4. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A, Guney O, Koklu E. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(5):548–551.
5. August P, Marcaccio B, Gertner JM, Druzin ML, Resnick LM, Laragh JH. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1295–1299.
6. Frolich A, Rudnicki M, Storm T, Rasmussen N, Hegedus L. Impaired 1,25-dihydroxyvitamin D production in pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;47(1):25–29.
7. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009;20(5):720–726.
8. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770–1773.
9. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 2005;135(2):317–322.
10. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):631–634.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–281.
12. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(2):164–168.
13. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):551–554.
14. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF et al. Vitamin D and regulation of placental inflammation. *J Immunol.* 2011;186(10):5968–5974.
15. Mayhew TM. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells. *Placenta.* 2002;23(10):742–750.
16. Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta — myth or reality? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:695–705.
17. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):68–77.
18. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from conception to birth. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1092–1102.
19. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual

frequency in PCOS women pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(10):757–763.

20. Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *J Matern Child Health.* 2015;19(1):94–101.

21. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyar V, Down T et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem.* 2009;284(22):14838–14848.

22. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA et al. First trimester vitamin D, vitamin D-binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension.* 2010;56(4):758–763.

Информация об авторах:

Шелепова Екатерина Сергеевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: shelepowa@gmail.com;

Рябокоть Никита Романович — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: n-i-k-o-n@mail.ru;

Яковлева Наталья Юрьевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии беременности и родов Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: natalis.1986@mail.ru;

Кузнецова Любовь Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: krivo73@mail.ru;

Хаджиева Эллерины Дмитриевны — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: zazera@mail.ru

Author information:

Ekaterina S. Shelepova, MD, Researcher, Department of Reproduction and Women Health, Institute of Perinatology and Pediatrics, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: shelepowa@gmail.com;

Nikita R. Ryabokon', MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: n-i-k-o-n@mail.ru;

Natalia Yu. Yakovleva, MD, Researcher, Department of Physiology and Pathology of Pregnancy and Delivery, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: natalis.1986@mail.ru;

Lubov V. Kuznetsova, PhD, Chief, Department of Reproduction and Women Health, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: krivo73@mail.ru;

Ellerina D. Khadzhieva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, DSc, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: zazera@mail.ru

Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда

Д. А. Шавшин¹, О. П. Ротарь², В. Н. Солнцев²,
А. О. Конради², М. А. Карпенко²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Калининград, Россия

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

Контактная информация:

Шавшин Дмитрий Александрович,
ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России,
Калининградское ш., д. 4, пос. Родники,
Гурьевский район, Калининградская
обл., Россия, 238312.
E-mail: sda39@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
02.10.15 и принята к печати 27.10.15.

Резюме

Цель исследования — оценить распространенность метаболического синдрома (МС) и его компонентов в выборке жителей Калининграда. **Материалы и методы.** В исследование были включены 312 человек, группа стратифицирована по полу и возрасту: 151 мужчина (48,4%) и 161 женщина (51,6%). Всем пациентам были выполнены: анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, определение уровня глюкозы, липидный спектр. МС был диагностирован с использованием критериев IJS (2009). Исследование уровней липидов плазмы крови и глюкозы было выполнено всем пациентам с использованием диагностических наборов «Roche» на аппарате «Hitachi 902 Medical Systems». **Результаты.** Значимо различались между мужчинами и женщинами показатели распространенности гипертриглицеридемии — 51,0% и 34,8% соответственно ($p = 0,004$). У мужчин отмечена значимо более высокая распространенность МС, по сравнению с женщинами в самой младшей (25–34 года) возрастной группе (53,3 и 16,6% соответственно, $p = 0,003$) и в старшей (65–74 года) возрастной группе (75,9 и 46,7% соответственно, $p = 0,02$). У женщин в возрасте 25–34 лет зафиксирована значимо меньшая распространенность МС (16,6%) при сравнении с возрастными группами 45–54 (63,6%) и 55–64 лет (62,2%) ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). **Выводы.** В выборке жителей Калининграда регистрируется высокая распространенность МС и его компонентов, в особенности, высокая распространенность гипертриглицеридемии у мужчин при сравнении с женщинами. Значимое преобладание МС выявлено у мужчин при сравнении с женщинами в самой младшей и самой старшей возрастной группе. Распространенность МС у женщин значимо увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте 45–64 года.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, гипергликемия, Калининград

Для цитирования: Шавшин Д. А., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Конради А. О., Карпенко М. А. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):630–638 doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638.

The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad

D. A. Shavshin¹, O. P. Rotar², V. N. Solntsev²,
A. O. Konradi², M. A. Karpenko²

¹ Federal Centre of High Medical Technologies, Kaliningrad, Russia

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

Corresponding author:

Dmitry A. Shavshin,
Federal Centre of High Medical Technologies, 4 Kaliningrad highway, Rodniki village, Guryev district, Kaliningrad region, 238312 Russia.
E-mail: sda39@yandex.ru

Received 2 October 2015;
accepted 27 October 2015.

Abstract

Objective. To assess the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components in residents of Kaliningrad. **Design and methods.** We examined 312 people, stratified by sex and age: 151 males (48,4%) and 161 females (51,6%). All subjects were interviewed using a questionnaire. Physical examination included anthropometry (waist and hip circumferences, weight, height), and blood pressure measurements. Fasting plasma lipids and glucose were assessed in all subjects (Hitachi-902, Roche reagents). MS was defined according JIS (2009) criteria. **Results.** The prevalence of hypertriglyceridemia differ significantly in men and women — 51,0 and 34,8%, respectively ($p = 0,004$), the prevalence of MS was significantly higher in men compared to women in the youngest (25–34 years) age group (53,3 and 16,6%, respectively, $p = 0,003$) and older (65–74 years) age group (75,9 and 46,7%, respectively, $p = 0,02$). A significantly lower prevalence of MS (16,6%) was found in women aged 25–34 compared to the age group 45–54 (63,6%) and 55–64 years (62,2%) ($p = 0,03$ and $p = 0,02$, respectively). **Conclusions.** In a sample of residents of Kaliningrad MS and its components are highly prevalent, in particular, high prevalence of hypertriglyceridemia was found in men compared to women. Significantly higher prevalence of MS was found in in the youngest and the oldest age group of men compared to women. The prevalence of MS in women significantly increases with age, reaching maximum at the age of 45–64 years.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein, hyperglycemia, Kaliningrad

For citation: Shavshin DA, Rotar OP, Solntsev VN, Konradi AO, Karpenko MA. The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):630–638 doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638.

Введение

На сегодняшний день одной из самых актуальных проблем во всем мире является высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Вследствие этого все силы направлены на профилактику и уменьшение воздействия факторов риска на развитие угрожающих жизни заболеваний.

Уже изучены многие биологические механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистой патологии. Продолжаются исследования по изучению осложнений при сочетании нескольких факторов риска у одного пациента.

На сегодняшний день существуют различные определения метаболического синдрома (МС), включающие в себя основные факторы риска: абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию, дислипидемию [1–7]. Критерии диагностики МС не всегда были едины, что порождает различные споры и дебаты вокруг понятия МС [8]. Это обусловлено и региональными особенностями значений отдельных факторов риска, входящих в понятие МС [5]. В ряде популяций, в том числе и в России, распространенность разных компонентов МС и самого синдрома до конца не изучена.

АГ и ожирение являются наиболее часто встречающимися компонентами МС в большинстве исследованных популяций во многих странах. Дислипидемия встречается не менее часто; в то же время гипергликемия выявляется реже других компонентов, но может расцениваться как важный критерий для прогнозирования развития сахарного диабета [9].

Успешная идентификация больных с МС и их дальнейшее наблюдение связаны с общедоступностью диагностики МС, возможностью выявления таких пациентов непосредственно на консультативном приеме врача. У пациентов с абдоминальным ожирением и АГ в большинстве случаев при дальнейшем обследовании выявляется еще хотя бы один критерий, входящий в число компонентов МС [9].

Целью нашей работы было оценить распространенность МС и его компонентов в Калининграде с использованием международных согласованных критериев МС IIS 2009 года (табл. 1) [8].

Материалы и методы

С 2009 по 2011 годы в исследовании приняли участие жители Калининграда, проживающие на территории Ленинградского района. Предварительно были сформированы списки жителей района, из которых были отобраны респонденты в возрасте 25–74 лет. Далее формировалась репрезентативная выборка, стратифицированная по полу и возрасту (табл. 2). Для мужчин и женщин были выделены 5 возрастных групп с десятилетним интервалом, перекрывающих возрастной диапазон от 25 до 74 лет включительно. Все лица, согласившиеся принять участие в исследовании, подписали информированное согласие и заполнили анкету, которая была специально разработана для данного исследования и включала общую информацию о пациенте, социально-демографическую характеристику, характеристику образа жизни и здоровья, данные антропометрии (рост измерен с помощью ростомера «МСК-234», ООО «Медстальконструкция», Россия; масса тела — с помощью напольных механических весов «Momert», Венгрия). Опреде-

Таблица 1

СОГЛАСОВАННЫЕ КРИТЕРИИ IIS 2009 ГОДА

Наличие 3 из 5 нижеприведенных факторов риска:
1. ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин
2. ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия)
3. ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия)
4. САД ≥ 130 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии
5. Глюкоза натощак ≥ 5,6 ммоль/л

Примечание: ОТ — окружность талии; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ В КАЛИНИНГРАДЕ (ДАНЫ ЧИСЛЕННОСТИ И ДОЛИ В ПРОЦЕНТАХ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН)

Параметр	Все		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
Возрастной состав						
Возраст	312	100%	151	48,4%	161	51,6%
25–34, n (%)	60	19,2%	30	19,8%	30	18,7%
35–44, n (%)	63	20,1%	32	21,2%	31	19,2%
45–54, n (%)	62	19,7%	29	19,2%	33	20,5%
55–64, n (%)	68	21,8%	31	20,6%	37	22,9%
65–74, n (%)	59	19,2%	29	19,2%	30	18,7%
Образование						
Ниже среднего	2	0,6%	2	1,3%	0	0
Среднее	37	11,9%	23	15,2%	14	8,7%
Среднее специальное	123	39,4%	50	33,1%	73	45,3%
Незаконченное высшее	9	2,9%	3	2,0%	6	3,7%
Высшее	141	45,2%	73	48,4%	68	42,3%

ление окружности талии, бедер и шеи проводилось в положении стоя с помощью специальной сантиметровой ленты с регулируемым натяжением. При измерении окружности талии лента располагалась на уровне *crista iliaca* строго горизонтально, параллельно полу.

Измерение артериального давления проводилось с помощью сфигмоманометра («Little Doctor», Сингапур) в положении сидя трехкратно с интервалом в 2–3 минуты до ближайшей четной цифры с интервалом в 2 мм рт. ст. на правой руке (кроме исключительных случаев: состояние после ампутации, радикальной мастэктомии со значимым лимфостазом). Манжета накладывалась на плечо, при этом ее нижний край располагался примерно на 2 см выше внутренней складки локтевого сгиба. Воздух из манжеты выпускался со скоростью 2 мм/сек. Если при измерении артериального давления стрелка манометра оказывалась точно между двумя отметками, то отмечалась ближайшая верхняя четная цифра. Далее для расчета определялось среднее арифметическое значение последних двух измерений артериального давления.

Забор крови для лабораторных исследований выполнялся натошак с использованием пластиковых пробирок системой «Vacuet». Отделение сыворотки крови проводилось на базе поликлиники на центрифугате фирмы «Elmi» на 1500 оборотах в 2 этапа по 3 минуты. Сыворотка замораживалась в пробирках при температуре -18°C в холодильнике «ВЕКО» и отправлялась в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России самолетом в портативной холодильной камере с сухим льдом. Уровень глюкозы, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, общего холестерина в сыворотке крови определяли с помощью реактивов фирмы «Roche» (Швейцария) на биохимическом анализаторе (производство Hitachi 902 Medical Systems, США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы «IBM SPSS Statistics 20». Для оценки различий между группами по непрерывным показателям применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Шеффе для *post hoc* сравнений между подгруппами. При анализе качественных показателей использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических показателей — корреляция Спирмена. Различия при одиночных сравнениях считались значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений учитывался принцип Бонферрони, и по-

рог значимости снижался до 0,01. Характеристики подгрупп по качественным показателям приведены в виде численности и доли в процентах.

Результаты

Анализ распространенности МС и его критериев был выполнен полностью для 312 пациентов, из них у 151 мужчины (48,4%) и 161 женщины (51,6%).

Подавляющее большинство мужчин и женщин имели семейный статус «женат/замужем, брак зарегистрирован» — в 69,6% случаев у 217 респондентов, что значимо отличалось от встречаемости других вариантов статуса семейного положения ($p < 0,0001$). Аналогичная закономерность отмечена в гендерных подгруппах, причем у мужчин распространенность статуса «женат, брак зарегистрирован» составила 79,5%, статуса «замужем, брак зарегистрирован» у женщин — 60,2%. Доля вдов/вдовцов в выборке жителей Калининграда составила 7,7%.

Также большинство обследованных имели высшее образование, при этом у женщин чаще встречалось среднее специальное образование при сравнении с мужчинами ($p = 0,03$). Значимое большинство респондентов выборки не являлись пенсионерами — 235 (75,3%) ($p < 0,0001$).

Изучение уровня дохода показало, что большинство мужчин имеют месячный доход 10–20 тысяч рублей на члена семьи, в то время как большинство женщин — 5–10 тысяч рублей (табл. 3). Значимое большинство респондентов проживает в квартирах. Минимальное количество респондентов по данным опроса тратили на еду около 10% и менее от своего дохода, в то время как около 1/2 дохода и выше на еду тратило большинство респондентов выборки, что говорит об относительной бедности выборки жителей Калининграда.

Почти половина выборки жителей Калининграда (среди женщин — большинство, среди мужчин — меньшинство) никогда не курила. Значимое большинство респондентов употребляет алкоголь, причем в половине случаев мужчины предпочитают крепкие алкогольные напитки, а женщины — вино. Спортом (или активным досугом) подавляющее большинство не занимается (табл. 4).

Распространенность компонентов МС в Калининграде в общей выборке мужчин и женщин представлена на рисунке 1. Значимо различались между мужчинами и женщинами показатели распространенности гипертриглицеридемии ($p = 0,004$), в то время как распространенность АГ ($p = 0,19$), абдоминального ожирения ($p = 0,06$), гипергликемии ($p = 0,25$) и низкого уровня липопротеинов высокой

Таблица 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ДОХОДА И БЛАГОСОСТОЯНИЯ ВЫБОРКИ ЖИТЕЛЕЙ КАЛИНИНГРАДА
(ДАНЫ ЧИСЛЕННОСТИ И ДОЛИ В ПРОЦЕНТАХ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН)**

Параметр	Все		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
Тип жилья						
Дом	8	2,6%	3	2,0%	5	3,1%
Квартира	296	94,8%	147	97,4%	149	92,5%
Коммунальная квартира	4	1,3%	0	0	4	2,5%
Общежитие	4	1,3%	1	0,6%	3	1,9%
Месячный доход на члена семьи, рублей в месяц (всего ответивших 283: мужчин — 135, женщин — 148)						
1000–5000	30	9,6%	12	7,9%	18	11,2%
5000–10000	127	40,7%	55	36,4%	72	44,7%
10000–20000	106	34,0%	58	38,4%	48	29,8%
Более 20000	20	6,4%	10	6,6%	10	6,2%
Отказ от ответа	29	9,3%	16	10,6%	13	8,1%
Часть дохода, которая тратится на еду						
Около 10% и менее	45	14,4%	14	9,3%	31	19,3%
Около 1/3	53	17,1%	24	15,9%	29	18,0%
Около 1/2	109	34,9%	56	37,1%	53	32,9%
Около 2/3	99	31,7%	54	35,7%	45	28,0%
Почти все	6	1,9%	3	2,0%	3	1,8%

Таблица 4

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБРАЗА ЖИЗНИ В ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ КАЛИНИНГРАДА
(ДАНЫ ЧИСЛЕННОСТИ И ДОЛИ В ПРОЦЕНТАХ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН)**

Параметр	Все		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
Отношение к курению						
Никогда не курил/а	149	47,8%	38	25,2%	111	68,9%
Курил, но бросил/а	78	25,0%	60	39,7%	18	11,2%
Курю	85	27,2%	53	35,1%	32	19,9%
Употребляет ли алкоголь						
Да	238	76,5%	129	86,0%	109	67,5%
Нет	74	23,5%	22	14,0%	52	32,5%
Виды потребляемых алкогольных напитков						
Пиво	50	19,5%	40	28,6%	10	8,5%
Вино	90	35,0%	22	15,7%	68	58,2%
Крепкие (водка, коньяк)	117	45,5%	78	55,7%	39	33,3%
Занятия спортом (активным досугом)						
Да	56	18,1%	29	19,2%	27	16,7%
Нет	256	81,9%	122	80,8%	134	83,3%

плотности (ЛПВП) ($p = 0,40$) значимо не различались между обеими гендерными подгруппами.

С увеличением возраста распространенность АГ становится выше и у мужчин, и у женщин, достигая максимальных показателей у мужчин в 55–64 года (71,0%), а у женщин в 45–54 года (60,6%). Увеличение распространенности абдоминального ожирения происходит с увеличением возраста респондентов, однако уже более 50% их в возрасте 35–44 лет имеют абдоминальное ожирение: 18 (56,3%) мужчин и 23 (74,2%) женщины. В возрас-

те 55–64 лет распространенность абдоминального ожирения достигает максимума — у 59 (86,8%) респондента: у 24 мужчин (77,4%), у 35 женщин (94,6%) по критериям IIS.

В общей выборке жителей Калининграда распространенность сахарного диабета 2-го типа составила 5,8% (у 18 пациентов), при этом впервые выявлен сахарный диабет 2-го типа только у 7 мужчин (2,2%).

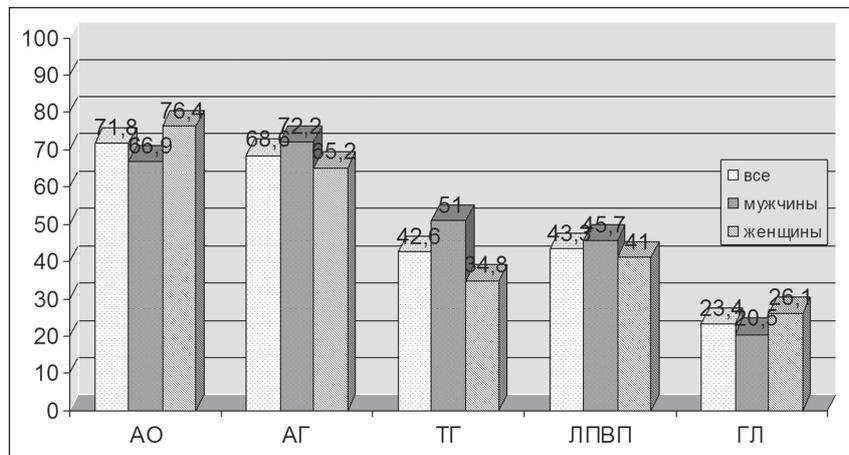
Максимальную распространенность среди трех комбинаций компонентов МС имела триада — аб-

доминантное ожирение, гипертриглицеридемия и АГ, обнаруженные одновременно у 103 (33,0%) респондентов (рис. 2). А сочетание всех трех биохимических компонентов МС — гипергликемии, гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП — выявлено у наименьшего количества респондентов, 29 (9,3%). При оценке распространенности МС у мужчин и женщин значимых отличий по всем трехкомпонентным сочетаниям не выявлено.

В Калининграде распространенность хотя бы одного любого компонента МС составляет 88,8% от всей выборки (у 277 респондентов). Распределение респондентов с различным количеством компонентов МС представлена на рисунке 3.

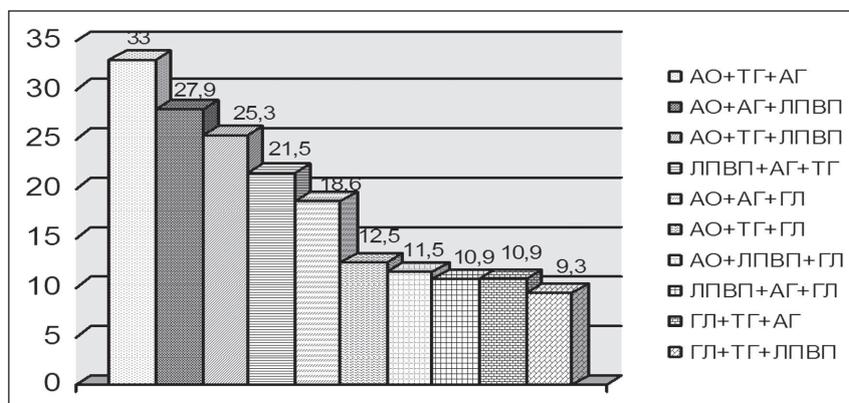
Распространенность МС в выборке жителей Калининграда составляет 50,3%: у 157 респондентов, значимо не отличаясь между 81 мужчиной (53,6%) и 76 женщинами (47,2%). Стоит отметить, что распространенность МС увеличивается с возрастом (рис. 4), достигая максимальных значений в старшей возрастной группе, но значимо не отличается между всеми возрастными группами. У мужчин распространенность МС значимо выше по сравнению с женщинами в самой младшей и старшей возрастных группах ($p = 0,003$ и $p = 0,02$ соответственно). При этом именно у мужчин не выявлено значимых отличий распространенности МС между возрастными группами, в то время как у женщин

Рисунок 1. Распространенность компонентов метаболического синдрома в зависимости от пола (указан процент от общего количества)



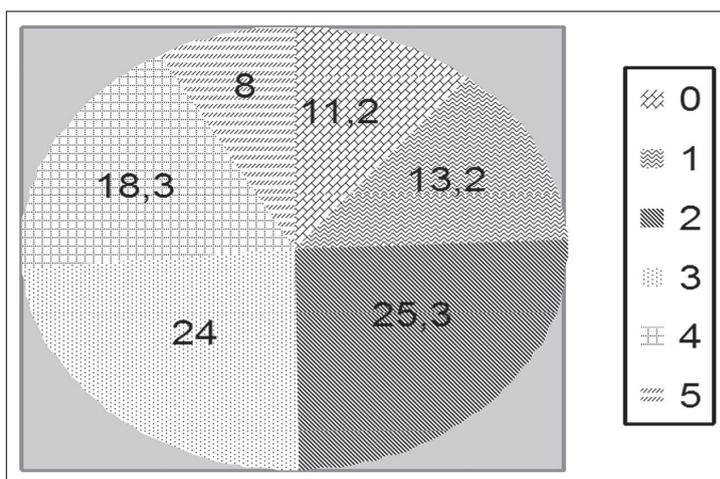
Примечание: АО — абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин); АГ — артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии); ТГ — гипертриглицеридемия (триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или проводимая гиполипидемическая терапия); ЛПВП — низкий уровень липопротеинов высокой плотности (уровень липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или проводимая гиполипидемическая терапия); ГЛ — гипергликемия (глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л).

Рисунок 2. Распространенность трехкомпонентного метаболического синдрома (%)



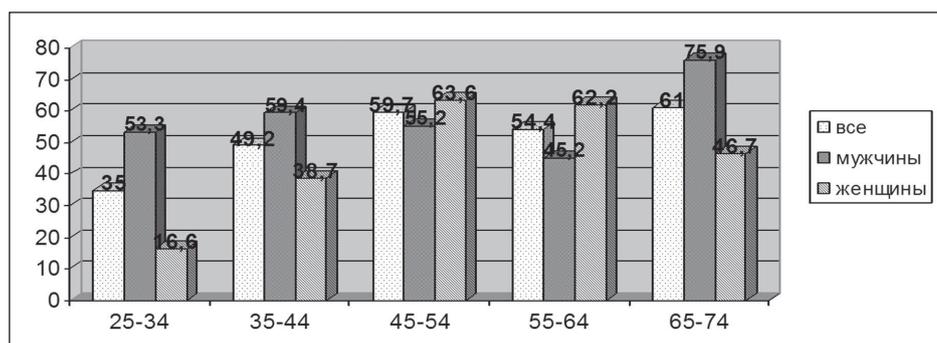
Примечание: АО — абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин); ТГ — гипертриглицеридемия (триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или проводимая гиполипидемическая терапия); АГ — артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии); ЛПВП — низкий уровень липопротеинов высокой плотности (уровень липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или проводимая гиполипидемическая терапия); ГЛ — гипергликемия (глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л).

Рисунок 3. Распределение пациентов с разным количеством компонентов метаболического синдрома (%)



Примечание: 0 — нет ни одного компонента метаболического синдрома; 1 — один компонент метаболического синдрома; 2 — два компонента метаболического синдрома; 3 — три компонента метаболического синдрома; 4 — четыре компонента метаболического синдрома; 5 — пять компонентов метаболического синдрома.

Рисунок 4. Распространенность метаболического синдрома в различных возрастных группах (%)



в самой молодой возрастной группе зафиксирована значительно меньшая распространенность МС при сравнении с возрастными группами 45–54 и 55–64 лет ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно).

При оценке распространенности МС в зависимости от различных социально-демографических характеристик, никакой значимой ассоциации между наличием МС и статусами семейного положения, образования и месячного дохода выявлено не было.

Обсуждение

Обобщая социально-демографический «портрет» среднестатистического респондента выборки жителей Калининграда, отметим, что это человек, состоящий в браке, имеющий высшее образование, проживающий в квартире, с месячным доходом на 1 члена семьи в 5–10 тысяч рублей (уровень дохода 2009–2011 гг.), тратящий на еду половину своего дохода, никогда не куривший, но употребляющий несколько раз в месяц алкоголь (чаще всего крепкий), не занимающийся спортом. При этом МС не был связан ни с одним из социально-

демографических статусов, оцениваемых в Калининграде. Даже у респондентов с разным уровнем дохода распространенность МС составила около 50,0% в каждой из групп.

В ряде регионов России были выполнены эпидемиологические исследования, касающиеся распространенности сердечно-сосудистых факторов риска. Также по схожей программе проводились исследования в таких городах, как Санкт-Петербург, Курск и Оренбург. По результатам исследования в Калининграде отмечается большая распространенность АГ при сравнении с общероссийскими данными (39,5%) [10], отличаясь от данных таких городов, как Томск и Москва (42,1 и 49,0% соответственно) [11, 12], и приближаясь к данным по распространенности АГ в таких городах, как Санкт-Петербург (58,0%), Оренбург (59,0%) и Курск (63,0%) [13]. У мужчин и женщин в Калининграде АГ встречалась чаще при сравнении с общероссийскими показателями (37,2 и 40,4% соответственно) [10].

В нашем исследовании определялись не только индекс массы тела для диагностики ожирения,

но и окружность талии, которая позволила выявить более высокую распространенность избыточной массы тела. Также наши данные согласуются с результатами других исследований, где распространенность абдоминального ожирения у женщин значимо выше при сравнении с мужчинами во всех возрастных группах, достигая максимальных значений (65,2%) в возрасте 60 лет [14].

Распространенность гипертриглицеридемии в Калининграде незначимо выше по сравнению с Санкт-Петербургом (33,6%), Оренбургом (31,7%) и Курском (31,8%), но значимо чаще регистрировалась у мужчин при сравнении с женщинами, чего не наблюдалось в других городах [13]. Распространенность низкого уровня ЛПВП в Калининграде находится на одном уровне с распространенностью гипертриглицеридемии и сходна с другими исследованными регионами, где так же, как и в Калининграде, значимых отличий между мужчинами и женщинами не выявлено. Однако у жителей Санкт-Петербурга реже выявлялся низкий уровень ЛПВП при сравнении с жителями города Калининграда [13]. Высокая распространенность дислипидемии в городе Калининграде отличается от низкой распространенности гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП в городе Новосибирске — 9,6 и 7,2% соответственно [15].

Из всех компонентов МС в Калининграде минимальную распространенность имела гипергликемия, не различавшаяся между мужчинами и женщинами, но значимо более редкая по сравнению с Санкт-Петербургом (49,6%) и Оренбургом (43,3%), где распространенность гипергликемии была даже выше, чем распространенность гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП. При этом значимо чаще в этих городах регистрировалась гипергликемия у мужчин [13].

Для диагностики МС достаточно наличия 3 из 5 равнозначных компонентов [8], поэтому сочетание таких компонентов, как АГ, абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия, наиболее распространено в городах России, в том числе и в Калининграде, за счет частого выявления именно этих компонентов МС. Эти обстоятельства дают возможность выделять ожирение (диагностируемое по окружности талии) и АГ как два основных (обязательных) фактора МС, тогда как другие компоненты могут считаться дополнительными факторами, выявление которых требует более углубленного обследования [9].

В исследовании MONICA в городе Новосибирске у 75,5% жителей района были обнаружены какие-либо признаки синдрома [15]. В нашей выборке получились более высокие уровни распространенности компонентов МС, хотя бы один

компонент МС встречался у более 80% участников. Высокая распространенность МС определена в городе Калининграде и других городах, где исследования проходили по той же программе [13]. Среди жителей Калининграда распространенность МС была наивысшей в самой старшей возрастной группе, как и в Санкт-Петербурге, Оренбурге [13] или Архангельске [16], где наблюдалось постепенное повышение показателей встречаемости МС с возрастом и максимальными значениями в самой старшей возрастной группе.

Выводы

1. В выборке жителей Калининграда в 88,8% случаев регистрируется хотя бы один из компонентов МС и более чем в половине случаев (50,3%) — три и более компонента МС, что, безусловно, говорит о высокой его распространенности. Эти данные согласуются с последними результатами эпидемиологических исследований в других регионах России.

2. Регистрируется высокая распространенность гипертриглицеридемии у мужчин.

3. У мужчин реже встречалось среднее специальное образование по сравнению с женщинами, несмотря на отсутствие гендерных различий в семейном положении и доходах.

4. Различный социальный статус респондентов не был ассоциирован с наличием у них МС.

5. Значимо более высокая распространенность МС выявлена у мужчин при сравнении с женщинами в самой младшей и самой старшей возрастной группе.

6. Распространенность МС у женщин значимо увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте 45–64 лет.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–553.
2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>. Accessed October 26, 2015.
3. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442–443.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in

Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486–2497.

5. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care.* 2003;26(4):933–999.

6. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.

7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Executive summary. *Circulation.* 2005;112(17):2735–2752.

8. Alberti KGMM, Eckel HR, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Karen A et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645.

9. Козиолова Н. В., Конради А. О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома — согласованная позиция. Артериальная гипертензия. 2007;13(3):134–141. [Koziołova NV, Konradi AO. Optimal criteria of metabolic syndrome consensus of the Russian filial of Metabolic Syndrome Institute. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2007;13(3):134–141. In Russian].

10. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Тимофеева Т. Н., Иванов В. М., Капустина А. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения РФ. Российский кардиологический журнал. 2006;60(4):45–50. [Shal'nova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, Timofeeva TN, Ivanov VM, Kapustina AV et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment in the population of the Russian Federation. *Rossiyskiy Kardilogicheskiy Zhurnal = Russian Cardiology Journal.* 2006;60(4):45–50. In Russian].

11. Карпов Р. С., Трубочева И. А., Перминова О. А. Популяционные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения города Томска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;(3):15–23. [Karpov RS, Trubacheva IA, Perminova OA. Population aspects of cardiovascular disease in the adult population of Tomsk. *Kardovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2004;(3):15–23. In Russian].

12. Лазебник Л. Б., Гайнулин Ш. М., Дроздов В. Н., Назаренко И. В., Пятигорская С. М., Карагодина Ю. Я. Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертензией в Москве. Российский медицинский журнал. 2003;(5):5–10. [Lazebnik LB, Gaynulin ShM, Drozdov VN, Nazarenko IV, Pyatigorskaya SM, Karagodina YuYa. Arrangements to combat arterial hypertension in Moscow. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal.* 2003;(5):5–10. In Russian].

13. Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Могучая Е. В. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012;94(2):55–62. [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Yerina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV et al. The prevalence of the metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation. *Rossiyskiy Kardilogicheskiy Zhurnal = Russian Cardiology Journal.* 2012;94(2):55–62. In Russian].

14. Шальнова С. А., Деев А. Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;6(7):60–64. [Shalnova SA, Deev AD. Body weight in males and females (results of a survey of Russian, national, representative sample of the population). *Kardovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention.* 2008;6(7):60–64. In Russian].

15. Никитин Ю. П., Казека Г. Р., Симонова Г. И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование). Кардиология. 2001;41(9):37–40. [Nikitin YuP, Kazeka GR, Simonova GI. Prevalence of metabolic syndrome X to disorganized urban population (epidemiological study). *Kardiologiya.* 2001;41(9):37–40. In Russian].

16. Sidorenkov O, Nilssen O, Brenn T, Martiushov S, Arkhipovsky VL, Grjibovski AM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study. *BMC Public Health.* 2010;19(10):23.

Информация об авторах:

Шавшин Дмитрий Александрович — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России. E-mail: sda39@yandex.ru

Ротарь Оксана Петровна — кандидат медицинских наук, докторант, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: rotari_oxana@mail.ru

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического регулирования ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: vs5962@gmail.com

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: ahleague@mail.ru

Карпенко Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией клинической ангиологии, заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: bask63@inbox.ru

Author information:

Dmitry A. Shavshin, MD, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Arrhythmias and Pacing, Federal Center of High Medical Technologies. E-mail: sda39@yandex.ru

Oxana P. Rotar, MD, PhD, Head, Research Laboratory of the Epidemiology of Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: rotari_oxana@mail.ru

Vladislav N. Solntsev, Senior Fellow, Research Laboratory of Mathematical Control at V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: vs5962@gmail.com

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc. Professor, Head, Research Department for Hypertension, the Deputy Director General on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: ahleague@mail.ru

Michael A. Karpenko, MD, Professor, Head, Research Laboratory for Clinical Angiology, Deputy Director General for Scientific and Clinical Work, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: bask63@inbox.ru

Голодание в начале жизни — возможное влияние на дальнейшее здоровье. Клинический случай

Е. В. Могучая, О. П. Ротарь, А. О. Конради

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

Контактная информация:

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

*Статья поступила в редакцию
11.06.15 и принята к печати 20.12.15.*

Резюме

Условия развития плода в самом раннем периоде жизни во многом определяют риск возникновения хронических заболеваний в будущем. Голодание во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте может способствовать развитию отдаленных метаболических нарушений и сердечно-сосудистых осложнений во взрослой жизни. В работе описывается метаболический статус, состояние органов-мишеней и генетический биомаркер старения (длина теломер периферических лейкоцитов) у двух пациенток, переживших блокаду Ленинграда во время Второй мировой войны в разном возрасте. Одна из них перенесла голодание в 19-летнем возрасте, другая родилась во время блокады Ленинграда. Первичное обследование в ФГБУ «СЗФМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России было проведено в 2011 году, повторный визит — через 3 года, в 2014 году. По результатам обследования можно предположить, что значимый недостаток питательных веществ во внутриутробном периоде, а также в раннем детском возрасте ассоциирован с более значимым поражением сердечно-сосудистой системы у второй пациентки, которая родилась во время блокады и не была эвакуирована. На примере клинических случаев мы пытались продемонстрировать отдаленные последствия голодания в детском возрасте и особенности изменений биомаркеров старения в зависимости от периода жизни, в котором был перенесен дефицит питания.

Ключевые слова: голодание, задержка внутриутробного развития, сердечно-сосудистый риск, длина теломер, блокада Ленинграда, клинический случай

Для цитирования: Могучая Е. В., Ротарь О. П., Конради А. О. Голодание в начале жизни — возможное влияние на дальнейшее здоровье. Клинический случай. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):639–645. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-639-645.

Starvation in early life — possible influence on the further health. Case report

E. V. Moguchaya, O. P. Rotar, A. O. Konradi

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

Corresponding author:

Ekaterina V. Moguchaya,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-56.
E-mail: moguchaya@almazovcentre.ru

*Received 11 June 2015;
accepted 20 December 2015.*

Abstract

Conditions of early development largely determine the occurrence of chronic diseases in the remote life period. The impairment of perinatal nutrition could promote the development of metabolic disorders and cardiovascular complications in the adult life. Metabolic status, arterial stiffness, target organ damage and genetic biomarker (telomere length of peripheral leucocytes) are described in two patients who survived the Siege of Leningrad during the Second World War in different periods of life. First patient underwent starvation at the age of 19 years; second one was born during siege of Leningrad. Baseline visit at V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre was performed in 2011, the follow-up visit — after 3 years in 2014. Results suggest that intrauterine starvation (also additional impact during infant period) is associated with more significant cardiovascular damage in second patient who was born in besieged Leningrad and was not evacuated. The clinical cases demonstrate the long-term effects of starvation in childhood and biomarkers of aging depending on starvation period.

Key words: starvation, intrauterine growth retardation, cardiovascular risk, telomeres, the Siege of Leningrad, clinical case

For citation: Moguchaya EV, Rotar OP, Konradi AO. Starvation in early life — possible influence on the further health. Case report. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):639–645. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-639-645.

Введение

За последние десятилетия накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, а также развитие сахарного диабета, ожирения и многих других определяется не только генетическими и поведенческими факторами, но также зависит от внутриутробного «программирования» и условий раннего периода жизни ребенка [1]. Одним из важных стрессовых факторов во время раннего периода развития является недостаточное поступление питательных веществ вследствие пло-

хого питания матери во время беременности или ребенка после рождения. Проведены исследования, демонстрирующие связь голодания во внутриутробном, детском и подростковом периодах с повышенным риском развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте, однако до сих пор является предметом дискуссии, какой именно период является наиболее прогностически неблагоприятным [2].

С другой стороны, умеренное ограничение калорийности питания считается одним из немногочисленных факторов, ассоциированных с увеличением продолжительности жизни [3]. Возможным

объяснением этой положительной связи является ассоциация снижения калорийности потребляемой пищи и длины теломер хромосом периферических лейкоцитов [4]. Длина теломер хромосом в настоящее время рассматривается как один из биомаркеров старения организма, позволяющих прогнозировать сердечно-сосудистый риск и такие осложнения, как инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, когнитивная дисфункция [5]. Остается неясным влияние выраженного ограничения питания, а именно голодания во внутриутробном и детском периоде с последующим восстановлением рациона питания, на степень укорочения теломер в отдаленном периоде жизни.

Изучение связи голодания в раннем периоде жизни и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным ввиду возможной ассоциации с широко обсуждаемым синдромом раннего старения сосудов [6]. С другой стороны, такие исследования позволят приблизиться к пониманию защитных механизмов, способствующих феномену «здорового старения», когда пациенты сохраняют физическое и ментальное благополучие в пожилом возрасте [7].

Уникальной популяцией для изучения эффектов голодания на состояние сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде жизни представляется выборка жителей блокадного Ленинграда. Продовольственная блокада города в период Великой Отечественной Войны с сентября 1941 года по январь 1944 года привела к значимому снижению количества потребляемой пищи. В Ленинграде были введены продовольственные карточки, установлены нормы хлеба: для работающих норма составляла 250 г, содержащих всего 300 калорий, и половину от этого количества (125 г) — для остального населения (служащих, иждивенцев и детей до 12 лет). Согласно данным официальной статистики, за время блокады в Ленинграде от голода погибли около 630 тысяч человек. Дети блокадного Ленинграда испытывали голодание в разные периоды развития: во внутриутробном, в раннем и старшем детском периодах, подростковом возрасте. Люди, пережившие блокаду и дожившие до наших дней, представляют особую популяцию, так как они пережили не только стрессовые факторы во время блокады (голодание, холод, бомбежки и потерю близких), но и испытали на себе влияние всех факторов риска в течение последующей жизни. Возможно, благодаря определенным генетическим, социальным и психологическим факторам им удалось выжить. По результатам нашего исследования у жителей блокадного Ленинграда отсутствуют значимые различия распространенности сердечно-сосудистых

осложнений и факторов риска по сравнению с группой контроля (лица, родившиеся в тот же временной промежуток в других регионах Советского Союза и после войны постоянно проживающие в Ленинграде), однако у жителей блокадного города выявлены значительно более короткие теломеры [8].

Представляя данные клинические случаи, мы сравниваем данные двух жительниц блокадного Ленинграда, которые перенесли блокаду в разные возрастные периоды жизни — одной из них было 19 лет, вторая родилась в блокадном Ленинграде.

Целью нашей работы было продемонстрировать значимость периода жизни, в котором было перенесено голодание, в отношении формирования факторов риска и развития сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде взрослой жизни.

Описание клинических случаев

Пациентки были приглашены в рамках исследования жителей блокадного Ленинграда в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, первичное обследование было проведено в 2011 году, повторный визит состоялся через 3 года, в 2014 году.

Пациентке № 1, 92 лет (31.01.1922 года рождения), на момент наступления блокады было 19 лет. Пациентка находилась в течение 10 месяцев в блокадном Ленинграде (включая самую тяжелую зиму 1941–1942 года), была эвакуирована в июле 1942 года в Томск; за время пребывания в блокадном Ленинграде и эвакуации значимых заболеваний, госпитализаций не было. При первичном осмотре пациентка предъявляла жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке; регулярно артериальное давление (АД) не контролировала, боли в грудной клетке ангинозного характера отрицала, приступы сердцебиения, синкопальные состояния не описывала. На момент первичного осмотра не было известно о наличии сердечно-сосудистых заболеваний; ранее был диагностирован хронический пиелонефрит в стадии стойкой ремиссии, аутоиммунный тиреоидит (эутиреоз), постоянной терапии она не получала.

Пациентка № 2, 71 год (12.09.1943 года рождения), родилась и в течение 6 месяцев находилась в блокадном Ленинграде в детском доме (с момента рождения до окончания блокады). За этот период имело место истощение неизвестной степени, без госпитализации; пациентка не была эвакуирована из блокадного Ленинграда. При первичном осмотре она предъявляла жалобы на одышку и давящие боли в грудной клетке при умеренной физической нагрузке, ходьбе с минимальным ускорением,

купирующиеся приемом нитроглицерина в течение нескольких минут. Перебои в работе сердца, приступы сердцебиения, синкопальные состояния отрицала. На момент первичного осмотра у нее более 10 лет отмечалось повышение АД, в 1996 года дебютировала ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде инфаркта миокарда, в дальнейшем сохранялась стенокардия напряжения высокого функционального класса. Неоднократно регистрировались эпизоды дестабилизации течения ИБС, нарастания проявлений хронической сердечной недостаточности, требовавшие стационарного лечения. В 1997, 2003 годах пациентка перенесла повторные острые нарушения мозгового кровообращения.

В таблицах 1 и 2 представлены результаты обследования обеих пациенток, полученные при первичном и повторном визитах.

Можно предположить, что значимый недостаток питательных веществ во внутриутробном

периоде (а также в раннем детском возрасте) связан с более серьезным поражением сердечно-сосудистой системы у второй пациентки, которая родилась во время блокады и не была эвакуирована. Так, у пациентки 2, несмотря на более молодой возраст (разница 21 год), выявлены значимые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе) по сравнению с пациенткой 1, имеющей неосложненную умеренную артериальную гипертензию.

У обеих пациенток повышена сосудистая жесткость, вероятнее всего, в рамках возрастных изменений; однако у второй пациентки, перенесшей внутриутробное голодание, значимо короче длина теломера по сравнению с первой пациенткой, несмотря на старший возраст первой.

Стоит отметить, что ожирение высокой степени у второй пациентки может быть следствием чрез-

Таблица 1

ДАННЫЕ АНКЕТИРОВАНИЯ И ОСМОТРА ПАЦИЕНТОК ПРИ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ

	Пациентка 1 (31.01.1922 года рождения)		Пациентка 2 (12.09.1943 года рождения)	
Возраст на момент наступления блокады, годы	19 лет		родилась в блокадном Ленинграде	
Время, проведенное в блокадном Ленинграде	10 месяцев (включая самую тяжелую зиму периода 1941–1942 годов)		6 месяцев в детском доме (с момента рождения до окончания блокады), длительность внутриутробного периода неизвестна	
Эвакуация	июль 1942 года (Томск)		не было	
Наследственность	неотягощена		неотягощена	
Образование	высшее		высшее	
Занятость	работала театроведом, руководящая должность, на момент осмотра — пенсионерка		мастер спорта, на момент осмотра — пенсионерка	
Гинекологический анамнез	беременности — 2, аборт — 1, роды — 1, менопауза — с 52 лет		беременности — 3, аборты — 2, роды — 1, менопауза — с 56 лет	
Вредные привычки	отрицает		отрицает	
Посещение	визит 1 (2011)	визит 2 (2014)	визит 1 (2011)	визит 2 (2014)
Рост, см	150	148	164	161
Вес, кг	49,0	51,9	108,0	113,0
ИМТ, кг/м ²	21,7	23,6	40,2	43,6
ОТ, см	83	84	128	126
Среднее САД/ДАД, мм рт. ст. (по результатам трех измерений)	155/92	138/84	130/90	142/87
Пульс, уд/мин	68	77	70	63

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ФН — физическая нагрузка.

**ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК
ПРИ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ**

	Пациентка 1 (31.01.1922 года рождения)		Пациентка 2 (12.09.1943 года рождения)	
Глюкоза, ммоль/л	5,2	5,9	6,9	5,6
ОХ, ммоль/л	4,9	5,0	3,8	3,5
ЛПВП, ммоль/л	1,25	1,25	1,06	1,18
ТГ, ммоль/л	1,69	1,40	1,54	1,16
СКФ (СКД-ЕР1) мл/мин/1,73 м ²	–	70	–	71
Дуплексное исследование сонных артерий	стеноз внутренней сонной артерии справа до 20–25 %		стенозов не выявлено, утолщение КИМ 1,3–1,3–1,4 мм	
ИММЛЖ, г/м ²	135		120	
КДР/КСР, мм	45/19		48/30	
Зоны нарушения локальной сократимости	не выявлено		гипокинезия верхушки левого желудочка	
ФВ по Симпсону, %	65		60	
ЭКГ	синусовый ритм с ЧСС 62 уд/мин, ПБЛНПГ		синусовый ритм с ЧСС 58 уд/мин, признаки ГЛЖ	
СРПВ (SphygmoCor, Австралия), м/с (норма до 10 м/с)	11,5		11,6	
Тест MMSE, баллы	28		29	
T/S (показатель длины теломер, норма отсутствует)	0,25		0,09	
Диагноз	ГБ III ст., риск 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимых стенозов		ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ в 1996 году). ГБ III ст., риск 4. ХСН II ФК. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Повторные ОНМК (1996, 2003).	
Сопутствующая патология	Хронический пиелонефрит, ремиссия. Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз.		ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. МКБ, ремиссия. ДДЗП, вне обострения. Деформирующий полиостеоартроз. Ожирение 2 ст. Дислипидемия. Гипергликемия натощак.	
Сопутствующая терапия	Аспирин 100 мг/сут	Аспирин 100 мг/сут Отказалась принимать рекомендованные иАПФ и статины	Валсартан 160 мг/сут, Небиволол 2,5 мг/сут, Гидрохлортиазид 25 мг/сут, Симвастатин 20 мг/сут	Дополнительно изосорбида мононитрат 50 мг/сут

Примечание: ОХ — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; КИМ — комплекс «интима-медиа»; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ФВ — фракция выброса; ЭКГ — электрокардиограмма; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; MMSE — Mini-Mental State Examination; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; МКБ — мочекаменная болезнь; ДДЗП — дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника.

ДВОЙНАЯ ПОБЕДА!



Контролирует АД, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений¹

Защищает органы-мишени (снижение риска инсульта, деменции и протеинурии)^{1,2,3}



1. Staessen J. et al. Lancet 1997; 350: 757–64
2. Forette F. et al. Arch Intern Med 2002; 162(18): 2046-2052
3. Voyaki S. et al J Hypertens. 2001; 19(3): 511-9



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНАНОРМ®

Торговое название: Энанорм. МНН или группировочное название: нитрендипин + эналаприл. Лекарственная форма: таблетки 20 + 10 мг. Показания к применению: Эссенциальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к эналаприлу, нитрендипину или любому вспомогательному веществу препарата и другим производным дигидропиридина; наличие в анамнезе ангионевротического отёка, связанного с лечением ингибиторами АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отёк; беременность, период лактации; шок, коллапс; острая сердечная недостаточность; различные патологические синдромы и состояния, если при их течении отмечается нестабильная гемодинамика; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тяжёлые нарушения функции почек или гемодиализ; тяжёлые нарушения функции печени; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозно-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; выраженная артериальная гипотензия; при условиях нестабильной гемодинамики: острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA классификации. Способ применения и дозы: внутрь, не более 1 таблетки в сутки, таблетки следует проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством воды. Рекомендуется подбирать дозы компонентов путем коррекции дозы в индивидуальном порядке. Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени препарат следует назначать с осторожностью. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью при применении препарата необходимо оценивать функцию почек. Побочное действие: «приливы» крови к коже лица, периферические отёки, тахикардия, головокружение, выраженное снижение АД, головная боль, кашель, тошнота, диспепсия, эритематозная сыпь. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью: аортальный стеноз, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, тяжёлые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани, угнетение костномозгового кроветворения, сахарный диабет, гиперкальциемия, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность, лёгкие или умеренные нарушения функции печени, диета с ограничением поваренной соли, состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, пожилой возраст. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

мерной компенсации питания в последующей взрослой жизни, что, вероятно, является основным патофизиологическим механизмом, приводящим к ожирению и артериальной гипертензии в данном случае. Это предположение основано на гипотезе несоответствия (miss-match): негативное влияние ограничения калорий во внутриутробном периоде сказывается в большей степени на тех индивидуумах, у которых в дальнейшем имеется избыток поступления питательных веществ [9].

Заключение

Таким образом, особенности питания, как уже упоминалось ранее, могут влиять на кардиометаболические показатели как прямым способом (ожирение, гиперхолестеринемия, нарушение углеводного обмена), так и опосредованно, через укорочение длины теломера.

Самым главным ограничением исследования жителей блокадного Ленинграда является ошибка «смещения выживаемости». Так, до момента нашего наблюдения не дожили пациенты, которые оказались наиболее восприимчивы к влиянию стрессовых факторов или подверглись более значимому воздействию голода [8]. Таким образом, так называемый «естественный отбор» в популяции людей, перенесших блокаду Ленинграда, ограничивает возможности оценки негативных последствий голодания. Однако данная популяция блокадников, являясь действительно уникальной, представляет огромный научный интерес и позволяет ответить на многие вопросы, связанные с прогностической значимостью резкого ограничения питания на ранних периодах развития организма, в том числе в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Помимо применения в кардиологии результаты изучения вышеописанной проблемы могут быть полезны специалистам в педиатрии, где больше внимания необходимо уделять последствиям психических нарушений питания у молодых девушек, а также важности полноценного питания во время беременности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1235–1239.
2. Могучая Е. В., Ротарь О. П., Конради А. О. Внутриутробное голодание и риск артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(4):299–304. [Moguchaya EV, Rotar OP, Konradi AO. Intrauterine undernutrition and hypertension and cardiovascular risk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2013;19(4):299–304. In Russian].
3. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321–326.
4. Ротарь О. П., Могучая Е. В., Костарева А. А., Конради А. О. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? *Российские Медицинские Вести.* 2012; XVII(3):4–12. [Rotar OP, Moguchaya EV, Kostareva AA, Konradi AO. Telomeres: real association with cardiovascular diseases or inflated expectation? *Rossiyskie Meditsinskie Vesti = Russian Medical News.* 2012; XVII(3):4–12. In Russian].
5. Aviv A. Genetics of leukocyte telomere length and its role in atherosclerosis. *Mutat Res.* 2012;730(1–2):68–74.
6. Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension.* 2009;54(1):3–10.
7. Jessica C, Kiefe DJ, Mathers JC, Franco OC. Nutrition and healthy ageing: the key ingredients. *Proceed Nutr Soc.* 2014;73(2):249–259.
8. Rotar O, Moguchaya E, Boyarinova M, Kolesova E, Khromova N, Freylikhman O et al. 70 years after the Siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertens.* 2015;33(9):1772–1779.
9. Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *Br Med J.* 1997;315(7119):1342–1348.

Информация об авторах:

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «СФЗМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «СФЗМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СФЗМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Corresponding author:

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Department for Epidemiology of Non-communicable Disease, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: moguchaya@almazovcentre.ru

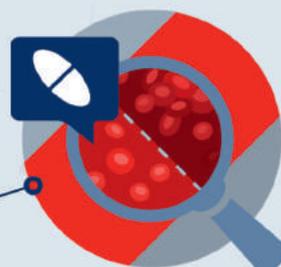
Oksana P. Rotar, MD, PhD, Head, Department for Epidemiology of Non-communicable Disease, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department for Hypertension, Deputy Director General on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: konradi@almazovcentre.ru



УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида¹



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,² чем кишечнорастворимые формы АСК*



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,³ чем кишечнорастворимые формы АСК*



УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи¹



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 75 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами^{4,5}

Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил. МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксида. 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 тромбозов после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, воспалительным 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 тромбозов 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, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки

* по сравнению с препаратом Тромбо Асс

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, 2. Ломakin Н.В., Русанова А. А., Бурячковская А. 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., Краснолабова А. 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.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Комплаентность пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском после профилактического консультирования

П. М. Карзухин¹, О. Ю. Кореннова²

¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 6», Омск, Россия

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

Контактная информация:

Карзухин Павел Михайлович,
БУЗ Омской области «Городская поликлиника № 6», ул. Фугенфiroва, д. 10,
Омск, Россия, 644081.
Тел.: +7(381)275-56-00.
E-mail: pkarzukhin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
13.11.15 и принята к печати 20.12.15.

Резюме

Цель исследования — проведение сравнительного анализа эффективности индивидуального и группового профилактического консультирования пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким сердечно-сосудистым риском. **Материалы и методы.** Включены 200 пациентов, прошедших 3 месяца назад диспансеризацию, с АГ и выявленными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, получивших индивидуальное углубленное (1-я группа — 100 человек) или групповое (2-я группа — 100 человек) профилактическое консультирование. С помощью самостоятельно разработанных анкет оценивалась комплаентность пациентов к медицинским рекомендациям и информированность их о факторах риска; с помощью тестов — уровень тревожности и качество жизни; по данным первичной медицинской документации и проведенным терапевтическим осмотрам — клинико-функциональные особенности пациентов и достижение целевого уровня цифр артериального давления (АД). **Результаты.** После профилактического консультирования 42% пациентов 1-й группы и 20% пациентов 2-й группы через 3 месяца не выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Достигли целевого уровня АД 43 и 50% пациентов соответственно, из них в 1-й группе — 83,3%, во 2-й группе — 96,8% принимали фиксированные комбинации препаратов один раз в день, такие как периндоприла аргинин / индапамид (Нолипрел А и Нолипрел А форте). **Выводы.** Недостаточная эффективность индивидуального и группового профилактического консультирования обусловлена низкой комплаентностью пациентов к рекомендациям по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в связи с плохой информированностью и относительно удовлетворительным качеством жизни.

Ключевые слова: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, профилактическое консультирование, комплаентность к медицинским рекомендациям

Для цитирования: Карзухин П. М., Кореннова О. Ю. COMPLAINTNESS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND HIGH CARDIOVASCULAR RISK AFTER PREVENTIVE COUNSELING. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):647-654. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-647-654.

The preventive consultation efficiency in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk

P. M. Karzukhin¹, O.Yu. Korenova²

¹ City Out-Patient Department № 6, Omsk, Russia

² Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author:

Pavel M. Karzukhin,
City Out-Patient Department № 6,
10 Fugenfirova street, Omsk, 644081
Russia.

Phone: +7 (381)275-56-00.

E-mail: pkarzukhin@mail.ru

*Received 13 November 2015;
accepted 20 December 2015.*

Abstract

The aim of the investigation was to compare the efficiency of individual and group preventive consultation in hypertensive patients with high cardiovascular risk. **Design and methods.** Altogether 200 hypertensive patients with cardiovascular risk factors, who had undergone clinical examination three months before, were included. All of them underwent individual (the first group, n = 100) or group (the second group, n = 100) preventive consultation. The compliance to the medical recommendations and their awareness about risk factors, as well as anxiety level and life quality were evaluated by questionnaires and tests. The initial medical documentation was screened for the relevant medical data, including the achievement of target blood pressure (BP). **Results.** Three months after preventive consultation, 42% patients in the 1st group and 20% in the 2nd group did not follow medical recommendations regarding antihypertensive therapy. Target BP was achieved in 43 and 50% patients in the 1st and 2nd group, respectively. Fixed combination drugs were taken by 83,3 and 96,8% patients in the 1st and 2nd group, respectively (such as perindopril arginine / indapamide — Noliprel A and Noliprel Forte). **Conclusions.** Insufficient efficiency of the individual and group preventive consultation is due to poor compliance to the recommendations concerning cardiovascular risk factors correction. This results from the poor awareness and relatively satisfactory quality of life.

Key words: cardiovascular risk factors, preventive consultation, compliance to recommendations

For citation: Karzukhin PM, Korenova OYu. The preventive consultation efficiency in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2015;21(6):647-654. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-647-654.

Введение

Диспансеризация определенных групп взрослого населения (далее — диспансеризация) — комплекс медицинских мероприятий, направленных на раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности населения Российской Федерации. Диспансеризация регламентирована законодательством [1]. За два года диспансеризацию в России прошли более 40 миллионов взрослых, в Омской области — 768364 человека. Повысилась

выявляемость не только болезней системы кровообращения, но и факторов риска, влияющих на их развитие. По результатам обследования пациентам высокого сердечно-сосудистого риска проводилось групповое или индивидуальное профилактическое консультирование с целью формирования мотивации к коррекции факторов риска.

Однако существуют объективные и субъективные проблемы реализации данного профилактического направления, в частности, связанные с недостаточной комплаентностью пациентов

к медицинским рекомендациям [2–4]. Это определяет необходимость проведения научного анализа результатов профилактической работы для повышения эффективности использования ресурсов диспансеризации по борьбе с факторами риска и ранними стадиями сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

В 2014 году в Омской области диспансеризацию прошли 375461 человек, из них на углубленное профилактическое консультирование направлено 70966. Объем выборки определялся в соответствии со следующими условиями: мощность обнаружения заданного эффекта, если он существует, как статистически значимого, 80%; мощность обнаружения клинической разницы между двумя группами в частоте любого признака 22% при 5-процентном уровне значимости; показатель наименьшего интересующего эффекта 58% в группе с наименее успешным вмешательством. При таких условиях минимальное количество лиц, которое необходимо включить в исследование, составило 140 человек — по 70 человек в каждой группе [5, 6].

В исследование методом сплошной выборки включены 200 пациентов, 3 месяца назад прошедших диспансеризацию, с артериальной гипертензией (АГ) и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Суммарный сердечно-сосудистый риск (риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение предстоящих 10 лет) определялся по Европейской шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation): пациентам от 40 до 65 лет — абсолютный риск, до 40 лет — относительный [7, 8].

Для коррекции артериального давления (АД) всем пациентам была назначена антигипертензивная терапия в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [9].

Все пациенты в рамках диспансеризации прошли индивидуальное углубленное (1-я группа — 100 человек) или групповое (2-я группа — 100 человек) профилактическое консультирование. Индивидуальное углубленное профилактическое консультирование проводилось в течение 25–30 минут в соответствии с рекомендациями [10]. Групповое профилактическое консультирование проводилось в виде комплекса из 4 занятий по 45 минут 1 раз в неделю [11]. Оба вида профилактического

консультирования проводились врачом отделения медицинской профилактики, имеющим соответствующую подготовку [12, 13].

Группы были сопоставимы по полу и возрасту: медиана возраста пациентов 1-й группы составила 47,0 (31,0; 54,0) лет, 2-й группы — 49,0 (37,0; 56,0) лет. В 1-й группе мужчин было 51, женщин — 49, во 2-й группе — 47 и 53 соответственно ($\chi^2 = 0,32$, $p = 0,572$).

С помощью самостоятельно разработанных анкет оценивалась комплаентность пациентов к медицинским рекомендациям и информированность их о факторах риска. Для оценки уровня тревожности использован тест «Шкала реактивной и личностной тревожности» (опросник Спилберга Ч. Д.), адаптированный на русский язык Ханиным Ю. Л. Для изучения качества жизни использован опросник «SF-36 Health Status Survey». По данным первичной медицинской документации и проведенным терапевтическим осмотрам — клинико-функциональные характеристики пациентов и достижение целевого уровня АД.

Биометрический анализ осуществлялся с применением методов описательной статистики. При проверке нормальности распределения с использованием метода Шапиро-Уилка распределение признаков в выборках не соответствовало критериям нормального. Поэтому центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны медианой, интерквартильным размахом: 25-й и 75-й процентиля или пропорциями. При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05. Достигнутый уровень значимости представлен в тексте в виде значения p с указанием 3 знаков после запятой. При сравнении двух независимых групп по одному признаку использовались критерий Манна-Уитни (U) или хи-квадрат (χ^2). Анализ взаимосвязи двух признаков выполнялся путем оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) и критерия его статистической значимости (p). Силу корреляционной связи прямой (положительные значения критерия) или обратной (отрицательные значения критерия) оценивали в зависимости от значения коэффициента корреляции: при r_s от 0,00 до 0,25 — слабая корреляция, при r_s от 0,26 до 0,75 — умеренная корреляция, при r_s от 0,76 до 1,00 — сильная корреляция.

Результаты и обсуждение

Высокий сердечно-сосудистый риск у обследованных при диспансеризации пациентов был обусловлен повышенным уровнем общего холестерина (ОХ) — 82,5%, курением — 38,0%. Также у па-

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ЛИЦ, ПРОШЕДШИХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИЮ

Факторы риска	1-я группа n = 100		2-я группа n = 100		Обе группы n = 200		χ^2 , df = 1, p
	n	%	n	%	n	%	
Курение	41	41,0	35	35,0	76	38,0	$\chi^2 = 0,76$, p = 0,382
САД ≥ 140 мм рт. ст.	90	90,0	88	88,0	178	89,0	$\chi^2 = 0,20$, p = 0,651
ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	96	96,0	91	91,0	187	93,5	$\chi^2 = 2,06$, p = 0,152
САД ≥ 140 , ДАД < 90 мм рт. ст.	8	8,0	12	12,0	20	10,0	$\chi^2 = 0,89$, p = 0,346
Окружность талии > 102 (88) см	13	13,0	18	18,0	31	15,5	$\chi^2 = 0,95$, p = 0,329
Глюкоза более 6,0 ммоль/л	2	2,0	3	3,0	5	2,5	$\chi^2 = 0,21$, p = 0,651
ОХ > 4,9 ммоль/л	79	79,0	86	86,0	165	82,5	$\chi^2 = 1,70$, p = 0,193
ХС ЛПНП > 3 ммоль/л	67	67,0	77	77,0	144	72,0	$\chi^2 = 2,48$, p = 0,115

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

циентов были выявлены такие значимые факторы риска, как низкая физическая активность, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Основные клинико-функциональные характеристики обследованных лиц представлены в таблице 1.

Описанная распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в настоящем исследовании отражает результаты диспансеризации в иных регионах Российской Федерации и в России в целом [14, 15].

В ходе диспансеризации повышенный уровень систолического АД (САД) был выявлен у 89,0% пациентов обеих групп (90,0% в 1-й группе, 88,0% во 2-й группе), диастолического АД (ДАД) у 93,5% пациентов обеих групп. Медиана уровня САД у пациентов обеих групп, включенных в исследование, составила 149 (139; 161) мм рт. ст., у пациентов 1-й группы 148 (141; 159) мм рт. ст., 2-й группы 152 (142; 163) мм рт. ст. Медиана уровня ДАД 89 (72; 97), 91 (75; 101) и 91 (76; 102) мм рт. ст. соответственно.

Клинические проявления АГ, то есть жалобы, связанные с повышением АД, выявлены у 42,0 и 44,0% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2 = 0,08$, df = 1, p = 0,775). Остальные пациенты не знали (82%) или знали, но не обращали внимания на повышение АД, так как «оно их не беспокоило» (52%).

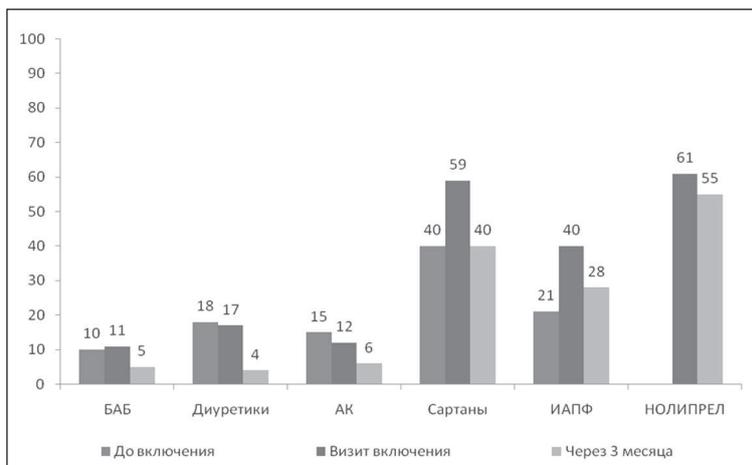
Только 33,0% (n = 66) пациентов с АГ обеих групп получали медикаментозную терапию по поводу АГ: бета-адреноблокаторы — 15,2% (n = 10), диуретики — 27,3% (n = 18), антагонисты кальция — 22,8% (n = 15), сартаны — 60,6% (n = 40), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 31,9% (n = 21).

Фактические показатели оказались хуже описанных в крупных российских эпидемиологических исследованиях: 50% пациентов знали о повышении АД, из них 50% лечились по поводу АГ и только 50% от лечившихся достигали целевых уровней АД [5].

Через 3 месяца после профилактического консультирования при оценке информированности пациентов выявлено, что пациенты 1-й группы в 78% случаев, 2-й группы в 91% случаев осведомлены о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и способах борьбы с ними. Однако большинство пациентов по окончании 3 месяцев после завершения диспансеризации и прошедших профилактическое консультирование не выполняли медицинские рекомендации по отказу от курения, увеличению физической активности, снижению массы тела. Не выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов 42,0% пациентов 1-й группы и 20,0% пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 11,31$, df = 1, p = 0,0008). Достигли целевого уровня АД всего 43,0 и 50,0% пациентов соответственно ($\chi^2 = 0,98$, df = 1, p = 0,321). Медиана уровня САД у пациентов обеих групп составила 143 (134; 151) мм рт. ст., в 1-й группе — 139 (132; 154) мм рт. ст., во 2-й группе — 143 (132; 161) мм рт. ст.; медиана уровня ДАД — 89 (69; 99), 92 (81; 96) и 91 (82; 100) мм рт. ст. соответственно. Статистически значимых различий между исходным уровнем АД и уровнем АД через 3 месяца после диспансеризации у пациентов 1-й и 2-й групп не было (U-тест, p = 0,123).

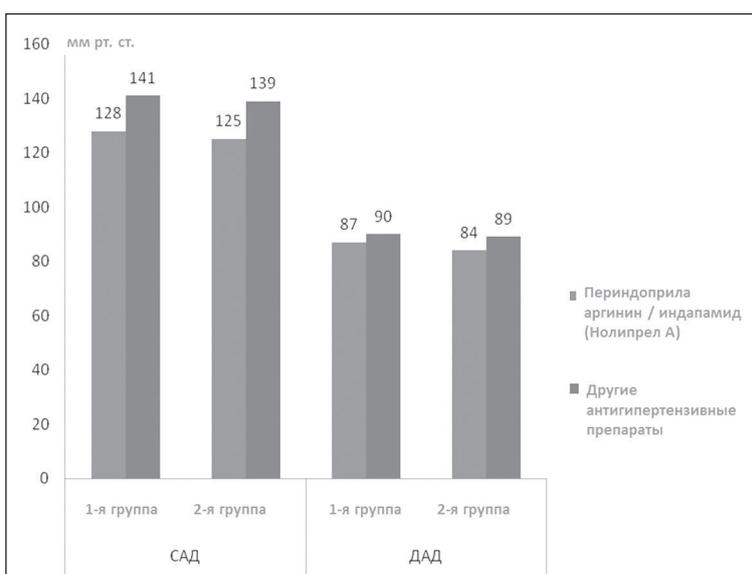
Таким образом, очевидна недостаточная эффективность обоих видов профилактического консультирования в части приверженности пациентов рекомендациям по коррекции факторов риска, приему антигипертензивных препаратов. Обращает

Рисунок 1. Динамика частоты приема пациентами антигипертензивных лекарственных препаратов по итогам профилактического консультирования (абсолютные значения)



Примечание: БАБ — бета-адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Рисунок 2. Уровни артериального давления через 3 месяца приема фиксированной комбинации периндоприла аргинин/индапамид и других антигипертензивных препаратов у обследованных пациентов



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

гипертензивных препаратов 33 пациента (47,1%) 1-й группы и 50 пациентов (72,5%) 2-й группы ($\chi^2 = 14,08$, $df = 1$, $p = 0,0002$) не принимали. Целевого уровня АД достигли 84,0% (1-я группа) и 80,0% (2-я группа) пациентов, принимавших фиксированную комбинацию периндоприла аргинин / индапамид ($\chi^2 = 0,54$, $df = 1$, $p = 0,462$), и 74,1 и 62,5% пациентов, принимавших другие антигипертензивные препараты ($\chi^2 = 2,80$, $df = 1$, $p = 0,094$). Уровни САД и ДАД (медианные значения) через 3 месяца приема фиксированной комбинации периндоприла аргинин / индапамид и других антигипертензивных

препаратов у пациентов 1-й и 2-й групп представлены на рисунке 2.

Выявлены статистически значимые различия между уровнями САД через 3 месяца приема фиксированной комбинации «периндоприла аргинин / индапамид» (Нолипрел А) и других антигипертензивных препаратов у пациентов 1-й ($p = 0,036$) и 2-й групп ($p = 0,045$).

Таким образом, целенаправленная коррекция антигипертензивной терапии при включении пациентов в исследование значительно повысила эффективность лечения в обеих группах как в от-

ношении приверженности пациентов к выполнению медицинских рекомендаций, так и в отношении снижения АД. Назначение фиксированной комбинации (Нолипрел А) обусловило более выраженное снижение АД с достижением целевых значений по сравнению с подгруппами пациентов, получавших другие антигипертензивные препараты.

Личностная и ситуативная тревожность через 3 месяца лечения оказались высокими как в 1-й группе, составив 90 (65; 95) и 90 (65; 95) баллов соответственно, так и во 2-й группе — 85 (60; 90) и 80 (60; 95) баллов соответственно. При итоговой оценке качества жизни обследованных лиц «физический компонент здоровья» (Physical health — PH) оказался на уровне среднего как в 1-й группе — 58 (42; 63) баллов, так и во 2-й группе — 65 (40; 66), «психологический компонент здоровья» (Mental Health — MH) — на уровне низкого и в 1-й группе — 31 (28; 36) балл, и во 2-й группе — 25 (21; 31) баллов.

Комплаентность пациентов обеих групп к рекомендациям по коррекции факторов риска, в том числе повышенного АД, была умеренно связана с уровнем тревожности ($r_s = 0,46$, $p = 0,032$), сильная обратная связь выявлена с информированностью о сердечно-сосудистых заболеваниях ($r_s = 0,78$, $p = 0,024$), и умеренная обратная связь — с качеством жизни ($r_s = 0,39$, $p = 0,035$). То есть в реальной клинической практике врачи имеют дело с высокотревожными пациентами. Чем выше тревожность пациента, тем более он привержен к медицинским рекомендациям по приему лекарственной терапии. Чем лучше у человека качество жизни, тем хуже он выполняет предписания врача. А недостаточная информированность пациентов о важности строгого выполнения назначений может быть связана с неэффективностью профилактического консультирования пациентов в ходе диспансеризации. Это обуславливает необходимость детального научного анализа эффективности разных видов профилактического консультирования пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний для поиска способов ее повышения.

Выводы

1. Выявлена высокая распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц, прошедших диспансеризацию.

2. Имеет место недостаточная эффективность углубленного и группового профилактического консультирования в части приверженности пациентов к рекомендациям по коррекции факторов риска и приему антигипертензивных препаратов. После группового консультирования пациенты были более

комплаентны к лекарственной терапии, хотя это не привело к достижению целевых значений АД у 50% пациентов.

3. Назначение фиксированной комбинации «периндоприла аргинин/индапамид» (Нолипрел А) обусловило лучшую приверженность пациентов к лечению и более выраженное снижение АД с достижением целевых значений по сравнению с пациентами, получавшими другие антигипертензивные препараты.

4. Недостаточная эффективность индивидуального и группового профилактического консультирования обусловлена низкой комплаентностью пациентов к рекомендациям по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в связи с плохой информированностью, низким уровнем тревожности и удовлетворительным качеством жизни.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Сервье». / The paper is supported by the company LES LABORATOIRES SERVIER.

Список литературы / References

1. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 № 36 ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 03.02.2015 № 36an «On approval of the medical examination of certain groups of adults». In Russian].
2. Leppik IE. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1988;29(suppl2):79–84.
3. World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action (PDF). Geneva. World Health Organisation. ISBN 92–4–154599–2.
4. Jin J, Sklar GE, Oh MNS, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269–286.
5. Петри А. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. В. П. Леонова, А. Петри, К. Сэбин. М.: ГЭОТАР МЕД, 2003. 144 с. [Petri A. Transparent statistics in medicine: transl. from English by VP Leonov, A Petri, K. Sabin. Moscow: GEOTAR MED, 2003. 144 p. In Russian].
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA. Moscow: MediaSphere, 2002. 312 p. In Russian].
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 3rd Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardio Vasc Prev Rehabil*. 2003;10:1–78.
8. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003.
9. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Диагностика и лечение артериальной гипертензии».

Москва, 2013. 64 с. [Clinical guidelines the Ministry of Health, «Diagnosis and treatment of hypertension». Moscow, 2013. 64 p. In Russian].

10. Бойцов С. А., Ипатов П. В., Калинина А. М., Вергазова Э. К., Ткачева О. Н., Гамбарян М. Г. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». М., 2015. 111 с. Утверждены главным специалистом по профилактической медицине Минздрава России 23 марта 2015 г. Интернет ресурс: <http://www.gnicpm.ru> [Boytsov SA, Ipatov PV, Kalinina AM, Vergazova EK, Tkachev ON, Gambarian MG et al. Organization of the medical examination of certain groups of the adult population. Guidance on the implementation of the order of Ministry of Health of Russia from February 3, 2015 number 36an «On approval of the medical examination of certain groups of adults». Moscow, 2015. 111 p. Approved by the chief specialist in Preventive Medicine Russia March 23, 2015 Online resource: <http://www.gnicpm.ru>. In Russian].

11. Школа Здоровья: артериальная гипертония. Руководство для врачей. Под ред. Оганова Р. Г. М.: Гэотар-Медиа, 2008. 192 с. [School Health: hypertension. Guide for Physicians. Ed. Oganov RG. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 192 p. In Russian].

12. Калинина А. М. Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):4–9. [Kalinina AM. The conceptual framework of preventive counseling of patients with chronic non-communicable diseases and their risk factors. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):4–9. In Russian].

13. Калинина А. М., Еганян Р. А., Гамбарян М. Г., Ипатов П. В., Бойцов С. А. Эффективное профилактическое консультирование пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска: алгоритмы консультирования. Профилактическая медицина. 2013;4:13–18. [Kalinina AM, Yeganyan RA, Gambaryan MG, Ipatov PV, Boytsov SA. Effective prophylactic counseling in patients with chronic noncommunicable diseases and risk factors: counseling algorithms. Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2013;4:13–18. In Russian].

14. Чазова И. Е., Жернакова Ю. М., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;10:4–12. [Chazova IE, Zhernakova IuV, Oshchepkova EV, Shal'nova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. Kardiologiya. 2014;10:4–12. In Russian].

15. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYu et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. findings ESSAY-RF. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. In Russian].

Сведения об авторах

Карзухин Павел Михайлович — заместитель главного врача БУЗ Омской области «Городская поликлиника № 6»;

Кореннова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины послевузовского дополнительного образования ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information:

Pavel M. Karzukhin, MD, Deputy Chief Physician, City in the Out-Patient Department № 6;

Olga Yu. Korennova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия» в агентстве «Роспечать» на 2016 год на персональный адрес или подписаться коллективно (в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ АБОНЕМЕНТ на _____ журнал 36876 <small style="text-align: right;">Индекс издания</small>											
	«Артериальная гипертензия»						Количество комплектов					
	<small>(наименование издания)</small>											
	на 201__ год по месяцам											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда _____						_____					
	<small>(почтовый индекс)</small>						<small>(адрес)</small>					
	Кому _____											
	<small>(фамилия, инициалы)</small>											
ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА												
	ПВ	место	СП тер.					на _____ журнал 36876				
	<small>Индекс издания</small>											
	«Артериальная гипертензия»											
	<small>(наименование издания)</small>											
	стои- мость		подписки		руб.		коп.		Количество			
	_____		_____		_____		_____		количество			
	_____		_____		_____		_____		коп.			
	на 201__ год по месяцам											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда _____						_____					
	<small>(почтовый индекс)</small>						<small>(адрес)</small>					
	Кому _____											
	<small>(фамилия, инициалы)</small>											

Кардосал®

олмесартана медоксомил

Кардосал® Plus

олмесартана медоксомил + гидрохлоротиазид

Доказанное снижение АД и защита сосудов¹⁻³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® Международное непатентованное наименование: олмесартана медоксомил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Фармакологические свойства: Фармакодинамика: Олмесартана медоксомил является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT1) для приема внутрь. Предполагается, что олмесартан блокирует все действия ангиотензина II, опосредованные AT1-рецепторами независимо от источника и пути синтеза ангиотензина II. При артериальной гипертензии олмесартан вызывает дозозависимое продолжительное снижение артериального давления (АД). Прием олмесартана медоксомила 1 раз в день обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 ч. Гипотензивное действие олмесартана развивается, как правило, уже через 2 нед., а максимальный эффект развивается приблизительно через 8 нед. после начала терапии. Фармакокинетика: Абсорбция и распределение: олмесартана медоксомил является пролекарством. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олмесартан. Олмесартана медоксомил в неизменном виде в плазме крови не обнаруживался. Биодоступность олмесартана в среднем составляет 25,6%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность олмесартана, поэтому олмесартана медоксомил можно принимать независимо от приема пищи. Почечное выведение составляет приблизительно 40%, с желчью – около 60%. Период полувыведения олмесартана составляет 10-15 ч. после многократного приема внутрь. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная гипертензия. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел Состав); обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин.), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); беременность, период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); дефицит лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуется принимать Кардосал® внутрь каждый день в одно и то же время, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Кардосал® для взрослых составляет 10 мг (препарат Кардосал® 10) 1 раз в сутки. В случае недостаточного снижения АД при приеме препарата в дозе 10 мг/сут, доза препарата может быть увеличена до 20 мг/сут (1 табл. препарата Кардосал® 20). При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 40 мг/сут (1 табл. препарата Кардосал® 40) или дополнительно может быть назначен диуретик (гидрохлоротиазид). Максимальная суточная доза – 40 мг. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг. По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере), изготовленной из ламинированной пленки (полиамид/ алюминий / ПВХ) и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® ПЛЮС Международное непатентованное наименование: олмесартана медоксомил + гидрохлоротиазид. Состав на одну таблетку: Олмесартана медоксомил 20 мг. Гидрохлоротиазид 12,5 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Эссенциальная артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом) Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 1 таблетка в сутки (особенности режима дозирования у разных групп пациентов – см. инструкцию по применению). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к олмесартана медоксомилу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (риск развития печеночной комы), обструкция желчевыводящих путей и холестаза; рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия, наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение у пациентов с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и /или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м²); беременность; период грудного вскармливания; первичный альдостеронизм; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: бронхиальная астма; ишемическая болезнь сердца (ИБС); хроническая сердечная недостаточность; цереброваскулярные заболевания; стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин); вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); сахарный диабет, подагра; нарушения водно-электролитного баланса, дегидратация; заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка; пациентам, соблюдающим диету с ограничением соли или находящимся на гемодиализе; состоянии, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в т.ч. диарея, рвота, или предшествующая терапия диуретиками; при одновременном применении препаратами лития. Побочное действие (комбинация олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида): (наиболее частые; более подробную информацию см. в инструкции по применению): Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль. Общие нарушения: астения, боль в грудной клетке, усталость, периферические отеки.

¹Filser D. et al. Circulation 2004; 110, 1103-7. ²Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008;2: 165-172. ³Stumpe O. et al., Ther Asv Cardiovasc Dis 2007; 1; 97-106

ООО «Берлин-Хем / А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению Кардосал® 10 мг от 07.07.2014, Кардосал® 20 мг от 30.06.2014, Кардосал® 40 мг от 01.07.2014.

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**
По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH