

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

Н. А. Козиолова (Пермь)

#### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (США)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

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

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

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

Периодичность — 6 выпусков в год  
Тираж — 5000 экземпляров

**Директор по маркетингу**  
Таничева А. А.

**Главный бухгалтер**  
Шапсон М. В.

**Технический редактор**  
Новоселова К. О.

**Корректор**  
Герцен К. В.

**Дизайн, верстка**  
Морозов П. В.

**Архив номеров:** [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
на сайте Научной электронной библиотеки  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

#### Подача рукописей:

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

#### Переписка с авторами:

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

18+

#### Размещение рекламы:

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

#### Подписка:

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

по каталогу агентства «Роспечать»:

**подписной индекс 36876 (стр. 84).**

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

#### Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

N.A. Koziolova (Perm)

#### 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)  
Zh. D. Kobalava (Moscow)  
N. A. Koziolova (Perm)  
Y. V. Kotovskaya (Moscow)  
R. A. Libis (Orenburg)  
O. M. Moiseeva (St Petersburg)  
K. Narkiewicz (Poland)  
D. V. Nebieridze (Moscow)  
S. V. Nedogoda (Volgograd)  
S. N. Orlov (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](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](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru).  
Non-commercial reuse, distribution,  
and reproduction provided the original  
work is properly cited, is permitted.

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

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

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

## Содержание:

- 330 Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А. **Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 1)**
- 349 Аксенова А. С., Козиолова Н. А., Падруль М. М. **Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом**
- 364 Никитина Н. М., Романова Т. А., Ребров А. П. **Маскированная артериальная гипертензия: актуальна ли проблема для больных ревматоидным артритом?**
- 370 Фендрикова А. В., Скибицкий В. В., Гаркуша Е. С. **Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности**
- 382 Смирнова Е. Н., Шулькина С. Г. **Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением**
- 389 Кастанаян А. А., Железняк Е. И., Хагуш А. К., Демидова А. А., Карташова Е. А., Жулитов А. Ю. **Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте**
- 401 Скаржинская Н. С., Чесникова А. И., Сафроненко В. А. **Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом, пути медикаментозной коррекции**
- 414 Мусихина Н. А., Гапон Л. И., Петелина Т. И., Махнева Е. А., Еменева И. В. **Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца**

## Content:

- 330 Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Polyanskaya E.A. **Selection of antihyperglycemic agents in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus (part 1)**
- 349 Aksenova A.S., Koziolova N.A., Padrul M.M. **Predictors of pre-eclampsia in pregnant women with hypertensive syndrome**
- 364 Nikitina N.M., Romanova T.A., Rebrov A.P. **Masked hypertension: the relevance of the problem for patients with rheumatoid arthritis?**
- 370 Fendrikova A.V., Skibitsky V.V., Garkusha E.S. **Gender differences in antihypertensive efficiency of combination pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity**
- 382 Smirnova E.N., Shulkina S.G. **Dynamics of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin in reducing body weight in patients with arterial hypertension associated with obesity**
- 389 Kastanayan A.A., Zheleznyak E.I., Hagush A.K., Demidova A.A., Kartashova E.A., Zhulitov A.Y. **The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly**
- 401 Skarzhinskaya N.S., Chesnikova A.I., Safronenko V.A. **Arterial hypertension in patients with hypothyroidism, management strategies**
- 414 Musikhina N.A., Gapon L.I., Petelina T.I., Makhneva E.A., Emeneva I.V. **Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease**

## КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ\*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал «Артериальная гипертензия» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы: 1) переводные и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) информация о планирующихся конференциях, симпозиумах, съездах и пр.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Мнение редакции может не всегда совпадать с мнением авторов.

**К рассмотрению принимаются материалы только в электронном виде, направленные через систему электронной редакции на сайте [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru), в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).**

К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала (около 1 печатной страницы), которое должно отражать значимость представляемой работы, краткое ее содержание (1 абзац); новизну полученных результатов; тип статьи (обзор, систематический обзор, клиническое исследование, метаанализ, оригинальное исследование и др.). Если статья является диссертационной, она должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице. В сопроводительном письме можно указать, является ли статья диссертационной.

### ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» рассматривает материалы независимо от их объема и не предъявляет жестких требований к объему рукописи. В среднем рекомендованный объем рукописи составляет 15–20 страниц для оригинальной статьи, 4–5 страниц для клинических случаев, кратких сообщений.

Текст должен быть напечатан черно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным

интервалом 2,0 с полями не менее 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Рукопись представляется **на ДВУХ языках (русском и английском)**, обе версии должны включать следующие разделы: Титульный лист, Резюме (200–250 слов), Ключевые слова (не менее 5), Текст статьи, Благодарности (если есть), Финансирование исследования (если есть), Конфликт интересов, Список литературы, Таблицы, Рисунки, Подписи к рисункам. К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо, а также согласие всех авторов на публикацию материалов, заверенное их подписями.

### ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и одновременно не направлена в другое издание.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.

6. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.

8. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Оформленные в соответствии с правилами рукописи следует направлять по адресу:

197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Редакция журнала «Артериальная гипертензия». Тел./факс +7(812) 702–37–33.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

\* Полная версия правил подачи рукописей размещена на сайте [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)



## Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами первый из двух выпусков журнала «Артериальная гипертензия», посвященных проблеме коморбидных состояний при синдроме повышенного артериального давления. В реальной клинической практике изолированная гипертоническая болезнь практически не встречается. К нам за помощью обычно обращаются пациенты, страдающие артериальной гипертензией в сочетании с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, либо уже с осложнениями гипертензии, еще чаще с наличием сопутствующих заболеваний. По данным клинической практики и многочисленных исследований, у таких больных нередко меняются диагностические критерии тяжести заболеваний, выбор как антигипертензивной терапии, так и стратегии лечения коморбидной патологии. В журнале представлены статьи, отражающие особенности течения и терапии артериальной гипертензии на фоне широкого спектра заболеваний и состояний: от беременных пациенток с гипертензивным синдромом до больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. В свете завершившихся новых больших международных исследований большой интерес представляет обзор (статья публикуется в двух частях, вторая из которых будет размещена в следующем выпуске), посвященный выбору сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого

сердечно-сосудистого риска. Авторы предлагают в конце обзора обсудить проект алгоритма выбора антидиабетических препаратов у данной категории больных. В номере также представлен обзор по проблеме «маскированной» артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом, результаты работ по рефрактерной артериальной гипертензии с учетом солечувствительности, особенностях артериальной гипертензии у больных гипотиреозом и другие интересные исследования, посвященные синдрому повышенного АД и коморбидной патологии. Хотелось бы поблагодарить на страницах журнала всех читателей за проявленный интерес к материалам издания, авторов опубликованных статей за представленные материалы, и выразить надежду на дальнейшее взаимное творческое сотрудничество.

С уважением,

д. м. н., профессор,  
заведующая кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней № 2 Пермского  
государственного медицинского  
университета имени академика  
Е. А. Вагнера, член редколлегии журнала  
**Н. А. Козилова**

## Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 1)

**Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина, Е. А. Полянская**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

**Контактная информация:**

Козиолова Наталья Андреевна,  
ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад.  
Е. А. Вагнера Минздрава России,  
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,  
Россия, 614000.  
Факс: +7(342)222-71-13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
04.08.16 и принята к печати 15.08.16.*

### Резюме

В первой части обзора представлены особенности выбора традиционных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Особое внимание уделено больным с хронической сердечной недостаточностью. В тактике ведения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска отражено большое значение определения индивидуализированного выбора целевого уровня гликированного гемоглобина, который у данной категории больных более высокий. Проведен анализ безопасности выбора сахароснижающих препаратов из групп бигуанидов, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, инсулина и сульфаниламочевины. Оценка рандомизированных клинических исследований, метаанализов опубликованных исследований по безопасности сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы показала, что препаратами первой линии в инициации лечения больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, как в монотерапии, так и в комбинации, в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина, являются бигуаниды (метформин) — лекарственные средства, улучшающие прогноз, обеспечивающие снижение риска развития сердечно-сосудистых событий. Применение ряда препаратов инсулина ухудшает прогноз больных при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Безопасность в отношении кардиоваскулярных исходов доказана для инсулина гларгина. Препараты сульфаниламочевины (за исключением гликлазида), меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы не рекомендуются для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска из-за наличия доказательств негативного влияния на прогноз, либо из-за отсутствия достаточных аргументов в пользу безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, либо результаты исследований противоречивы. Особенности выбора и назначения «новых» групп сахароснижающих препаратов будут представлены во второй части статьи.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск, сахароснижающие препараты, кардиоваскулярная безопасность сахароснижающих препаратов

*Для цитирования:* Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А. Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 1). Артериальная гипертензия. 2016;22(4):330–348. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-330-348.

---

---

## Selection of antihyperglycemic agents in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus (part 1)

N. A. Koziolova, A. I. Chernyavina, E. A. Polyanskaya

Perm State Medical University named after E. A. Wagner,  
Perm, Russia

Corresponding author:

Natalya A. Koziolova,  
Perm State Medical University named  
after E. A. Wagner,  
26 Petropavlovskaya street, Perm,  
614000 Russia.  
Fax: +7(342)222-71-13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

Received 4 August 2016;  
accepted 15 August 2016.

---

---

### Abstract

In the first part of review we present some issues regarding the choice of antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular diseases. In particular, patients with chronic heart failure are discussed. In the management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus, the individualized choice of glycosylated hemoglobin target level (which is higher) is very important. We analyze the safety profile of biguanides, meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, insulin, and sulfonylurea drugs. Evaluation of randomized clinical trials and meta-analyses regarding cardiovascular safety of antihyperglycemic agents showed, that in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus, biguanides (metformin) are the first line treatment (as monotherapy or combined, depending on baseline glycosylated hemoglobin level) due to their favorable prognostic profile. Few types of insulin lead to poorer prognosis in patients with cardiovascular diseases. Insulin glargine shows favorable cardiovascular safety profile. Sulfonylurea drugs (except for gliclazide), meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors are not recommended for high-risk patients with type 2 diabetes mellitus due to the proven negative prognostic impact, or lack of evidence regarding cardiovascular safety, or contradictory data. The choice and administration of “novel” antihyperglycemic agents will be discussed further, in the second part of the review.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, antihyperglycemic drugs, cardiovascular safety profile

*For citation: Koziolova NA, Chernyavina AI, Polyanskaya EA. Selection of antihyperglycemic agents in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus (part 1). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):330-348. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-330-348.*

### Актуальность

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в последние годы приобрела размеры неинфекционной эпидемии. Данные статистики указывают, что численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 года достигла 387 миллионов человек. В Российской Федерации по данным Государственного регистра больных СД на январь 2015 года по обращаемости в лечебные учреждения

насчитывалось около 4,1 миллиона человек: СД 1-го типа — 340 тысяч, СД 2-го типа — 3,7 миллиона [1].

Такой размах распространенности СД 2-го типа и неуклонный ее рост привели к тому, что в реальной клинической практике тактику и стратегию ведения таких больных в большинстве своем определяют и реализуют терапевты первичного звена при консультировании сложных и неясных случаев эндокринологом и кардиологом.

СД 2-го типа занимает одно из первых мест в структуре коморбидной патологии многих терапевтических заболеваний и, прежде всего, болезней системы кровообращения. Так, в ретроспективном когортном исследовании, в которое было включено 448736 пожилых больных СД 2-го типа, было выявлено, что у 90% пациентов диагностировано хотя бы 1 сопутствующее заболевание [2]. Самой частой коморбидной патологией была артериальная гипертензия (АГ), которая составила 79,1%, далее следовали ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие сердечно-сосудистые заболевания, артриты и тревожные расстройства.

В другом эпидемиологическом исследовании было найдено, что у 88,8% больных СД 2-го типа старше 40 лет выявляется коморбидная патология, причем у 53,2% пациентов регистрируется более 2 сопутствующих заболеваний [3]. Самой частой коморбидной патологией у больных СД 2-го типа была дислипидемия (71,97%), далее АГ (58,19%).

По данным Европейского регистра (Euro Heart Survey), в котором участвовал 4961 больной ИБС, частота недиагностированного СД 2-го типа составила 12%, преддиабета по данным определения глюкозы плазмы через 2 часа после еды — 25%, гипергликемии натощак — 3% [4].

Согласно международным и российским рекомендациям, на основании анализа многочисленных проспективных и рандомизированных исследований, больной СД 2-го типа, даже при отсутствии факторов риска и поражения органов-мишеней, — это пациент высокого сердечно-сосудистого риска, а при сочетании СД с АГ и другими факторами риска, и/или поражениями органов-мишеней, и/или с заболеваниями атеросклеротического генеза — очень высокого риска [5–8].

Аргументами таких выводов могут быть результаты одного из последних международных регистров REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), в который было включено 45227 больных высокого риска атеротромбоза, из них у 43,6% пациентов был зарегистрирован СД 2-го типа [9]. Наблюдение в течение 4 лет показало, что риск общей смертности у больных СД 2-го типа был выше на 40% (95% доверительный интервал — ДИ 1,30–1,51) по сравнению с обследуемыми без СД, риск кардиоваскулярной смертности — на 38% (95% ДИ 1,26–1,52), риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) — на 27% (95% ДИ 1,19–1,35). СД 2-го типа был ассоциирован с увеличением риска госпитализаций из-за хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 33% (95% ДИ 1,18–1,50).

При наличии ХСН у больных СД 2-го типа риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается почти в 2,5 раза (относительный риск — ОР 2,45; 95% ДИ 2,17–2,77;  $p < 0,001$ ), риск госпитализаций из-за ХСН — почти в 5 раз (ОР 4,72; 95% ДИ 4,22–5,29;  $p < 0,001$ ).

В ряде других исследований также доказано, что главными причинами смертельных исходов при СД 2-го типа являются ИБС и ХСН, увеличивающие ОР смерти в 1,5 и 4 раза соответственно [10].

Данные J. Andesson и соавторов (2016) свидетельствуют, что СД 2-го типа увеличивает почти в 2 раза (95% ДИ 1,30–2,59) риск внезапной сердечной смерти [11]. На фоне СД 2-го типа риск повторных инфарктов миокарда увеличивается на 67% (95% ДИ 0,06–2,74), как было показано в исследовании W. Li и соавторов (2016) [12], риск повторных инсультов — на 14% (95% ДИ 1,01–1,28), как представлено в исследовании J. Jing и соавторов (2016) [13].

По данным N. Sarwar и соавторов (2010) при СД 2-го типа риск ИБС в целом увеличен в 2 раза, коронарной смерти в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда на 82%, ишемического инсульта в 2,27 раз, других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на 73% [14].

В Европейских рекомендациях «Диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания, второй пересмотр, 2014» выбор терапии ИБС, ХСН, реваскуляризации миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний на фоне СД 2-го типа хорошо представлен с указанием класса и уровня доказательности [15]. При этом алгоритм выбора сахароснижающих препаратов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при наличии ХСН, не определен. За последние годы накопилось большое количество сведений как о негативных эффектах, так и о благоприятных последствиях влияния сахароснижающих препаратов на прогноз больных с патологией сердца и сосудов.

Поэтому требованиями сегодняшнего дня являются систематизация данных о кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска и разработка алгоритма их выбора у данной категории больных.

### **Выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа, которые должны применяться и в лечении больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, хоро-

шо известны [1]. Основа лечения больных СД 2-го типа — изменение образа жизни, включающее: диетические рекомендации и рекомендации по употреблению алкоголя, рекомендации по выбору физических нагрузок, отказ от курения, коррекцию ожирения, контроль артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Стратификация лечебной тактики больных СД 2-го типа зависит не только от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), выявленного при постановке диагноза СД 2-го типа, возраста больного, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений СД, но и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, стадии хронической болезни почек (ХБП). Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии осуществляется по уровню HbA1c каждые 3 месяца. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (то есть при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 месяцев.

Выбор сахароснижающих препаратов для лечения больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза представляет значительные трудности как для эндокринолога, так и для участкового терапевта. Практический опыт и данные эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований (РКИ) показывают, что некоторые группы сахароснижающих препаратов увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти. Поэтому еще в декабре 2008 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) регламентировало положение о том, что любая фармацевтическая компания-производитель, выпускающая на рынок новый сахароснижающий препарат, должна продемонстрировать, что данный препарат не приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий в больших РКИ 2–3 фазы, с включением не менее

1000 пациентов высокого риска (ИБС, ХБП, пожилые и тому подобное), а продолжительность исследования должна быть не менее 2 лет [16].

В январе 2016 года Европейское медицинское агентство представило новые рекомендации по проведению РКИ, в которых было отмечено, что целевой группой для проведения исследований по сахароснижающим препаратам должны быть больные СД с коморбидной патологией, которая соответствует реальной клинической практике. Поэтому помимо оценки общей безопасности в руководстве указано, насколько важно оценить влияние препаратов и на макрососудистые события. Для этого необходимо проводить адекватный отбор больных в исследование с увеличением его продолжительности [17].

С другой стороны, на современном этапе проводится более активное изучение кардиоваскулярной безопасности уже зарегистрированных и применяемых в клинической практике сахароснижающих препаратов.

#### Препараты сульфонилмочевины у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

Многочисленные метаанализы, изучающие влияние препаратов сульфонилмочевины, в том числе в комбинации с другими препаратами, на риск сердечно-сосудистых событий в сравнении с любыми другими пероральными сахароснижающими средствами, показали, что данная группа препаратов увеличивает риск кардиальной смерти почти в 3 раза [18–20]. В Датском национальном регистре, в который было включено 107806 больных СД 2-го типа, при девятилетнем наблюдении было выявлено, что у пациентов с ИБС, перенесших или не перенесших инфаркт миокарда (ИМ), назначение различных препаратов сульфонилмочевины увеличивало риск развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с метформином (табл. 1) [21].

Таблица 1

#### ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Препарат	Общая смертность, ОР, %		Сердечно-сосудистая смертность, ОР, %		ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, ОР, %	
	ИМ	Без ИМ	ИМ	Без ИМ	ИМ	Без ИМ
Глимепирид	↑30*	↑32*	↑32*	↑20*	↑29*	↑21*
Гликлазид	↓10	↑6	↓13	↑6	↓14	↑6
Глибенкламид	↑47*	↑19*	↑48*	↑27*	↑29*	↑12*
Глипизид	↑53*	↑27*	↑63*	↑25*	↑46*	↑17*

Примечание: ОР — относительный риск; ИМ — инфаркт миокарда; \* — данные статистически значимы.

Аналогичные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании С. Н. Jørgensen и соавторов (2010) [22]. В анализ было включено 9876 больных СД 2-го типа, перенесших ИМ, средний возраст — 72,3 года, длительность наблюдения — 2,2 года. Было найдено, что назначение препаратов сульфонилмочевины, таких как глибенкламид, глимепирид, глипизид, ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и/или нефатального повторного ИМ в 1,31 (95 % ДИ 1,17–1,46), 1,19 (1,06–1,32), 1,25 (1,11–1,42) раза соответственно.

Среди препаратов сульфонилмочевины, как в Датском регистре, так и Голландском исследовании, только при использовании гликлазида не выявлено значимого увеличения риска сердечно-сосудистых событий, кардиальной и общей смерти.

Дополнительный метаанализ РКИ с использованием гликлазида показал, что частота сердечно-сосудистых событий, которая изучалась в 9 исследованиях, не увеличивалась (ОР 0,95, 95 % ДИ 0,57–1,61). А частота общей и сердечно-сосудистой смерти, которая изучалась в 32 исследованиях, даже имела тенденцию к снижению (ОР 0,81, 95 % ДИ 0,26–2,47) [23].

В одном из самых больших РКИ ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease — PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation), в которое были включены пациенты с СД 2-го типа и АГ, также не было выявлено увеличение риска макрососудистых осложнений (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при использовании гликлазида замедленного высвобождения в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [24]. Но характеристика больных, включенных в исследование ADVANCE, не полностью соответствует критериям пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, заявленным FDA, для оценки кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов. Лишь у 68 % больных СД 2-го типа в анамнезе была зарегистрирована АГ, и лишь 32 % больных перенесли в прошлом макрососудистые осложнения.

В другом когортном наблюдательном исследовании у больных СД 2-го типа, госпитализированных по поводу ИБС, применение гликлазида приводило к такому же высокому риску развития комбинированной конечной точки (общая смерть или новые случаи фибрилляции предсердий, инсульта, ХСН или ИМ) в течение 30 дней, как и использование глибурида: 30,2 против 28,1 % (95 % ДИ 0,78–1,05) [25].

Наибольший риск развития сердечно-сосудистых событий при использовании пре-

паратов сульфонилмочевины в лечении СД 2-го типа выявлен у женщин. Так, в проспективном когортном исследовании, в которое были включены 4902 женщины, средний возраст — 68 лет, средняя продолжительность СД 2-го типа — 11 лет, длительность СД — 10 лет, было продемонстрировано, что использование препаратов сульфонилмочевины в течение 1–5 лет увеличивает риск ИБС в 1,24 (95 % ДИ 0,85–1,81) раза, 6–10 лет — в 1,51 (95 % ДИ 0,94–2,42) раза, более 10 лет — в 2,15 (95 % ДИ 1,31–3,54) раза в сравнении с больными, которые не применяли данную группу препаратов. В сравнении с группой женщин, которые принимали метформин, риск развития ИБС при приеме препаратов сульфонилмочевины среди женщин увеличивался в 3,27 (1,31–8,17) раза [26].

Даже в комбинации с метформином, как было показано в одном из когортных популяционных исследований с включением 349476 больных СД 2-го типа, применение препаратов сульфонилмочевины приводило к увеличению риска ИБС в 1,20 (95 % ДИ 1,09–1,32) раза, ИМ — в 1,14 (95 % ДИ 1,04–1,91) раза, ишемического инсульта — в 1,51 (95 % ДИ 1,28–1,79) раза в сравнении с комбинацией метформина с другими сахароснижающими препаратами, такими как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) или пиоглитазоном [27]. Аналогичные данные были получены в национальном Шведском регистре, в который было включено 40736 больных, леченных метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, и 12024 пациента, которые получали терапию метформином и иДПП-4 [28]. Добавление к метформину препаратов сульфонилмочевины было ассоциировано не только с высоким риском тяжелых гипогликемий (ОР 2,07, 95 % ДИ 1,11–3,86), но и фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,17, 95 % ДИ 1,01–1,37), общей смертности (ОР 1,25, 95 % ДИ 1,02–1,54). Среди препаратов сульфонилмочевины максимальный риск неблагоприятных событий был зарегистрирован при использовании глибенкламида. Есть данные о том, что риск развития ХСН зависит от дозы препаратов сульфонилмочевины: чем выше доза, тем выше риск (ОР 1,38, 95 % ДИ 1,20–1,60) [29].

Имеются также сведения о том, что использование препаратов сульфонилмочевины ассоциировано с увеличением риска развития всех случаев рака (ОР 1,55, 95 % ДИ 1,48–1,63), в сравнении с применением метформина (ОР 0,70, 95 % ДИ 0,67–0,73), как было показано в метаанализе наблюдательных и РКИ, выполненном В. Thakkar с соавторами (2013) [30].

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПРИ НАЛИЧИИ ТЯЖЕЛЫХ ГИПОГЛИКЕМИЙ**

Показатель	ОР с поправками (95 % ДИ)	р
Сердечно-сосудистая смертность	6,34 (2,02–19,87)	0,002
Общая смертность	2,64 (1,39–5,02)	0,003

**Примечание:** ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

**Каковы патогенетические механизмы неблагоприятного влияния препаратов сульфонилмочевины на риск сердечно-сосудистых событий?**

Предполагается, что препараты сульфонилмочевины способны подавлять феномен «ишемического прекодиционирования» во время метаболического стресса или ишемии, блокируя ток ионов калия в  $K^+$ -АТФ-зависимых каналах кардиомиоцитов [31, 32]. Этот негативный механизм кардиотоксичности препаратов сульфонилмочевины обсуждается после открытия гетерогенности рецепторов к препаратам сульфонилмочевины: рецептор SUR1 обеспечивает работу  $K^+$ -АТФ-зависимых каналов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, рецепторы SUR2A и SUR2B, которые располагаются в миокарде и гладкомышечных клетках сосудов, при взаимодействии с препаратами сульфонилмочевины блокируют ток ионов калия в соответствующих клетках этих бассейнов. Для сравнения препаратов сульфонилмочевины в отношении риска развития кардио- и вазотоксичности имеет значение неоднородность их взаимодействия с рецепторами SUR2A и SUR2B в сердце и сосудах. Теоретически предполагается, что глибенкламид, имея в своей химической структуре бензамидную группу, которая обеспечивает связывание с рецептором SUR 2A, обладает максимальным негативным влиянием на кардиомиоциты. А препарат гликлазид, по-видимому, являясь селективным препаратом, обеспечивает преимущественно блокаду рецепторов SUR 1  $\beta$ -клеток и демонстрирует минимальную кардиотоксичность. Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты препаратов сульфонилмочевины могут быть обусловлены и такими эффектами этого класса, как увеличение массы тела, лекарственными взаимодействиями. Так, например, аспирин или неселективный бета-адреноблокатор карведилол в комбинации с гликлазидом увеличивают риск гипогликемий, а диуретики, используемые как для лечения АГ, так и в терапии ХСН, могут подавлять сахароснижающий эффект препарата [33].

Кроме того, высокий риск гипогликемий, зарегистрированный при использовании препаратов сульфонилмочевины, особенно при назначении глибенкламида, является независимым фактором риска развития кардиальной смерти, аритмий

и других сердечно-сосудистых событий, как было определено по результатам ряда субанализов больших рандомизированных и эпидемиологических исследований [34, 35].

Оценка частоты развития тяжелых гипогликемий и взаимосвязь их с риском развития сердечно-сосудистой и общей смертности также были проведены по данным одного из национальных регистров реальной клинической практики, в который было включено 1260 больных СД 2-го типа в течение 10,4 года наблюдения [36]. Было подтверждено, что тяжелая гипогликемия с поправкой на пол, возраст, длительность СД 2-го типа, наличие АГ и диабетической нефропатии, средний уровень HbA1c, липидный профиль и использование инсулина увеличивают риск общей смертности более чем в 2,5 раза, а сердечно-сосудистой смерти — более чем в 6 раз (табл. 2).

Одним из важнейших патогенетических механизмов взаимосвязи гипогликемии и смертельных исходов является активация симпатoadренальной системы, высвобождение катехоламинов, которые увеличивают сократимость миокарда, преднагрузку на сердце и сердечный выброс, что потенциально может стать триггером ишемии миокарда, особенно у лиц с ИБС. Гипогликемия также ассоциирована со значительным удлинением скорректированного интервала QT на электрокардиограмме, что обуславливает высокий риск развития желудочковой тахикардии и внезапной смерти [37]. Увеличение секреции катехоламинов во время гипогликемии может приводить к гипокалиемии, что способствует нарушению процессов реполяризации в миокарде [38]. Концентрация некоторых маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли альфа, эндотелин-1 увеличивается в крови и тканях при гипогликемии, что потенциально может быть причиной эндотелиальной дисфункции, нарушений системы гемостаза, гиперагрегации тромбоцитов и увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [39].

Определенное негативное влияние на риск развития безболевой ишемии миокарда как предиктора внезапной смерти может быть обусловлено диабетической автономной нейропатией [40].

Вопрос частоты развития гипогликемий при использовании препаратов сульфонилмочевины в зависимости от выбора лекарственного средства этой группы до сих пор остается дискуссионным. В одном из последних наблюдательных исследований, выполненном с использованием большой базы данных общей практики Великобритании, в которое было включено 120803 больных СД 2-го типа, не принимавших ранее антидиабетических препаратов, было найдено, что риск развития гипогликемий был значительно выше при приеме препаратов сульфонилмочевины, чем метформина (ОР 2,50, 95% ДИ 2,23–2,82), и зависел от дозы [41]. Высокие дозы препаратов сульфонилмочевины увеличивали риск гипогликемий более чем в 3 раза. Среди препаратов сульфонилмочевины максимальный риск гипогликемий был зарегистрирован при приеме глибенкламида по сравнению с метформином (ОР 7,48, 95% ДИ 4,89–11,44). Гликлазид продемонстрировал одинаковый риск развития гипогликемий по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины (кроме глибенкламида).

В большом метаанализе 27 РКИ была изучена частота гипогликемий у 16260 больных СД 2-го типа при назначении различных средств из группы препаратов сульфонилмочевины дополнительно к метформину [42]. Риск гипогликемий при применении гликлазида был значительно ниже, чем при использовании глипизида, на 78% (95% ДИ 0,05–0,96), но значимо не отличался от глимепирида (95% ДИ 0,13–1,27) и глибенкламида (95% ДИ 0,03–1,48).

Следовательно, данные выполненных метаанализов наблюдательных исследований и РКИ указывают, что применение препаратов сульфонилмочевины у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска не рекомендуется. Возможно применение гликлазида при наличии противопоказаний или развитии побочных эффектов при приеме препаратов с доказанной кардиоваскулярной безопасностью как препарата сульфонилмочевины с меньшим риском развития сердечно-сосудистых событий среди других средств этого класса.

### **Метформин у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

В литературе часто цитируются результаты известного крупного проспективного исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), а также его последующей десятилетней наблюдательной фазы, в которых было отмечено, что использование метформина у больных СД 2-го типа, особенно с ожирением, в большей степени обеспечивало снижение риска развития всех конечных точек, связанных

с СД ( $p = 0,0034$ ), общей смертностью ( $p = 0,021$ ) и инсультом ( $p = 0,032$ ), чем применение хлорпропамида, глибенкламида или инсулина [43, 44]. Однако результаты этого исследования нельзя интерполировать на больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, так как в исследование не включались пациенты с уровнем сывороточного креатинина более 175 мкмоль/л, ИМ, развившимся в течение года, с симптомами стенокардии и ХСН, более чем одним сосудистым событием в анамнезе, тяжелой АГ. По длительности СД 2-го типа были включены лица с вновь выявленным СД.

В многоцентровом РКИ, в которое было включено 304 больных СД 2-го типа и ИБС (длительность лечения 3 года), было установлено, что метформин, по сравнению с препаратом сульфонилмочевины глипизидом, приводил к снижению риска комбинированной конечной точки (повторные сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистая смертность, общая смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризации) на 46% (95% ДИ 0,30–0,90;  $p = 0,026$ ) [45].

В проспективном когортном исследовании, в которое было включено 6185 больных СД 2-го типа и ХСН (длительность наблюдения 2 года), было продемонстрировано, что среди амбулаторных пациентов, получающих метформин, смертельные исходы были ниже на 24% (95% ДИ 0,63–0,92;  $p < 0,01$ ) по сравнению с теми, кто не использовал данный препарат [46].

Метаанализ 9 когортных нерандомизированных исследований, в который было включено 34000 больных СД 2-го типа и ХСН, показал, что применение метформина у данной категории больных обеспечивает снижение общей смертности на 20% (95% ДИ 0,74–0,87;  $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентами, получающими преимущественно препараты сульфонилмочевины [47]. У лиц с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка, а также у пациентов с ХБП метформин не увеличивал риск смерти: (ОР 0,91, 95% ДИ 0,72–1,14;  $p = 0,34$ ) и (ОР 0,81, 95% ДИ 0,64–1,02;  $p = 0,08$ ) соответственно. Применение метформина было ассоциировано также со значимым снижением риска всех госпитализаций на 7% (95% ДИ 0,89–0,98;  $p = 0,01$ ) без увеличения риска лактацидоза.

Накопленные данные о благоприятном кардиоваскулярном прогнозе при использовании метформина у больных СД 2-го типа при наличии ИБС и ХСН были учтены в 2014 году в Стандартах ведения больных СД Американской диабетологической ассоциации [48]. Метформин может быть назначен пациентам с СД 2-го типа и стабильной ХСН, как указано в документе, при нормальной функции по-

чек, и противопоказан при нестабильной сердечной недостаточности или у госпитализированных больных с данной патологией (класс I, уровень B).

В последние годы появляются данные о том, что использование метформина в лечении пациентов с СД 2-го типа и острой сердечной недостаточности обладает благоприятными эффектами, снижая риск смертельных исходов на 67% ( $p < 0,001$ ), как показано в исследовании L. Facila и соавторов (2016) [49].

Благоприятные плейотропные эффекты метформина на сердечно-сосудистую систему связывают с основным механизмом его действия: подавление глюконеогенеза в печени и увеличения чувствительности скелетных мышц к инсулину за счет активации аденозинмонофосфаткиназы, которая играет ключевую роль в энергетическом балансе клеток, в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Именно активация аденозинмонофосфаткиназы при использовании метформина обеспечивает регресс гипертрофии кардиомиоцитов, подавление апоптоза клеток [50], профилактику фиброза миокарда [51], стимуляцию синтеза оксида азота. В экспериментальных исследованиях лечение метформином сопровождалось улучшением функционального состояния сердца и торможением прогрессирования сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии [52, 53].

Значительно затрудняет возможность назначения метформина больным СД 2-го типа в сочетании с ИБС или ХСН в терапевтической практике инструкция к оригинальному препарату метформина, в которой указано, что противопоказаниями к его использованию являются «клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе сердечная или дыхательная недостаточность, острый ИМ)» [54].

Таким образом, проведенные метаанализы РКИ по оценке влияния метформина на риск сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска аргументировали положение о том, что метформин следует считать препаратом первой линии не только для контроля углеводного обмена, а также с позиций профилактики кардиальных и ишемических событий у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у лиц с ХСН.

### **Меглитиниды у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

В ряде обзоров было представлено, что меглитиниды имеют аналогичный препаратам сульфанил-

мочевины механизм действия, и, соответственно, данная группа препаратов может негативно влиять на прогноз больных СД 2-го типа и ИБС или ХСН [55, 56]. Однако данные по этому вопросу крайне ограничены. Имеются единичные исследования, в которых определялось влияние репаглинида и натеглинида на риск сердечно-сосудистых событий в лечении больных СД 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе, еще меньше данных об использовании этих препаратов в лечении больных очень высокого сердечно-сосудистого риска.

В одном из последних больших продольных исследований с включением 123050 больных СД 2-го типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний и без таковых было проведено сравнение влияния различных классов сахароснижающих препаратов на риск развития кардиальных и ишемических событий [55]. Было определено, что меглитиниды, наряду с инсулинотерапией, в сравнении с иДПП-4, увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 30% (95% ДИ 0,20–1,43), в том числе инсульта, ИМ, ХСН и гипогликемий, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном из обзоров указано, что применение репаглинида у пожилых больных СД 2-го типа также было связано с высоким риском гипогликемий, которые в настоящее время рассматриваются как независимые предикторы развития неблагоприятного прогноза [57]. Так, распространенность гипогликемий у пожилых пациентов с СД 2-го типа и множественной коморбидной патологией составила 20% на фоне приема глибенкламида или глипизида и 16% при использовании репаглинида.

В одном из когортных исследований, которое цитировалось ранее, применение репаглинида у больных СД 2-го типа, госпитализированных по поводу ИБС, в сравнении с гликлазидом, не обеспечило значимого снижения риска смерти в течение 30 дней после выписки из стационара (ОР 0,80, 95% ДИ 0,63–1,03) [58].

В проспективное наблюдательное двухлетнее исследование было включено 960 пациентов с СД 2-го типа и систолической дисфункцией левого желудочка. Предикторами развития общей смертности или госпитализаций, связанных с любыми причинами, у данной категории больных были указаны не только пожилой возраст, патологические показатели липидного спектра, высокий HbA1c, перемежающаяся хромота, но и терапия репаглинидом [56].

Натеглинид, как типичный представитель меглитинидов, изучался в большей степени у больных с нарушением толерантности к глюкозе, а не при

СД 2-го типа. Так, в большом РКИ NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в которое было включено 9600 больных высокого сердечно-сосудистого риска с нарушением толерантности к глюкозе, в течение 5 лет лечения, натеглинид в сравнении с плацебо не привел ни к снижению риска развития СД, ни к снижению риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации вследствие сердечной недостаточности) при значительном увеличении риска гипогликемий [59].

В то же время в некоторых исследованиях с участием пациентов с СД 2-го типа и ИБС натеглинид по данным внутрисосудистого коронарного ультразвукового исследования тормозил прогрессирование атеромы уже в течение года терапии при условии хорошего контроля углеводного обмена и улучшал эндотелиальную дисфункцию [60, 61].

Следовательно, данных для решения вопроса о кардиоваскулярной безопасности меглитинидов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска недостаточно. Результаты проведенных исследований предоставляют больше сведений о негативном влиянии меглитинидов на частоту сердечно-сосудистых событий и гипогликемий как при СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, так и у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Потенциальным негативным патогенетическим механизмом меглитинидов, в большей степени репаглинида, в отношении риска развития кардиальных событий, может быть аналогичное препаратам сульфонилмочевины подавление тока ионов калия в АТФ-зависимых калиевых каналах за счет их блокады при связывании с рецепторами кардиомиоцитов [62].

Соответственно, данный класс препаратов не может быть рекомендован для лечения больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза.

### **Ингибиторы альфа-глюкозидазы у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Ингибиторы альфа-глюкозидазы — это класс сахароснижающих препаратов, который изучался с позиций кардиоваскулярной безопасности преимущественно у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

В международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) было включено 1429 больных

с нарушением толерантности к глюкозе, которые в течение 3,3 года принимали ингибитор альфа-глюкозидазы — акарбозу в сравнении с плацебо [63]. Результаты исследования показали, что снижение постпрандиального уровня гипергликемии сопровождалось существенным снижением риска сердечно-сосудистых событий (ИБС, сердечно-сосудистая смерть, ХСН, цереброваскулярные события, ишемические события, связанные с периферическим атеросклерозом) на 53 % ( $p = 0,02$ ), ИМ — на 91 % ( $p = 0,02$ ), новых случаев АГ — на 38 % ( $p = 0,004$ ).

В одном из исследований, выполненных в последнее время, было оценено влияние акарбозы на долгосрочный прогноз 135 больных острым коронарным синдромом (ОКС) с нарушением толерантности к глюкозе [64]. Длительность наблюдения составила 2,3 года. Прием акарбозы обеспечил значимое снижение больших сердечно-сосудистых событий в сравнении с группой контроля (лица, не принимающие акарбозу): 26,67 против 46,88 % ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, на фоне применения акарбозы было отмечено существенное уменьшение толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) сонных артерий.

Аналогичные данные влияния акарбозы на ТКИМ сонных артерий были получены в проспективном рандомизированном открытом исследовании, в которое были включены больные ИБС с нарушением толерантности к глюкозе и вновь выявленным нетяжелым СД 2-го типа [65].

В одном из больших когортных исследований, в которое было включено 644792 больных с вновь выявленным СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, 109139 пациентов получали акарбозу с целью коррекции углеводного обмена [66]. При семилетнем наблюдении за этими больными обнаружилось, что у 4,7 % больных развились атеросклеротические сердечно-сосудистые события. За первый год наблюдения применение акарбозы привело к увеличению риска сердечно-сосудистых событий на 19 % в сравнении с группой контроля, в последующий год было отмечено их снижение на 30 %, при дальнейшем наблюдении снижение составило 62 % в сравнении с группой контроля (сахароснижающие препараты и/или диета). Кроме этого, была выявлена зависимость риска развития кардиальных событий от дозы акарбозы: средняя доза 54,751 мг и более обеспечивала снижение риска сердечно-сосудистых катастроф. У лиц, перенесших первое неблагоприятное событие и продолжающих прием акарбозы, ее влияние на прогноз было расценено как нейтральное.

В другом когортном наблюдательном исследовании было проведено сравнение влияния акарбозы и метформина на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и без них как первой линии лечения [67]. В исследовании было включено 17366 больных, которые для коррекции углеводного обмена получали акарбозу, и 230023 пациента, принимающие метформин. Результаты исследования показали, что применение акарбозы ассоциировано с более высоким риском любого сердечно-сосудистого события (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09), сердечной недостаточности (ОР 1,08, 95% ДИ 1,00–1,16), ишемического инсульта (ОР 1,05, 95% ДИ 1,00–1,10) в сравнении с приемом метформина. Анализ по подгруппам больных, имеющих в анамнезе АГ, ИБС или цереброваскулярные заболевания, выявил аналогичные различия между группами. Авторы предполагают, что сердечно-сосудистый неблагоприятный прогноз при использовании акарбозы больными СД 2-го типа связан с тем, что ингибитор альфа-глюкозидазы демонстрирует значительно меньшее влияние на снижение веса пациентов, уровень общего холестерина, триглицеридов, на увеличение адипонектина, чем метформин, как было найдено и в других исследованиях [68]. Кроме этого, имеются данные о том, что акарбоза, особенно у пожилых лиц, может вызывать постпрандиальную гипотензию с рефлекторной тахикардией, что аргументирует возможное отрицательное значение для прогноза больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [69]. Лекарственные взаимодействия акарбозы с дигоксидом снижают эффективность последнего, что может играть важную роль в лечении больных сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий [70]. С другой стороны, препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, значительно снижают активность акарбозы, что может потенциально негативно влиять на контроль углеводного обмена у больных СД 2-го типа [71].

Ряд исследователей не выявили негативного влияния акарбозы на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2-го типа. Так, Y. C. Chang и соавторы (2015) в когортном наблюдательном исследовании оценили влияние различных сахароснижающих препаратов, в том числе акарбозы, назначенных дополнительно к метформину, как второй линии лечения больных СД 2-го типа различного сердечно-сосудистого риска [72]. 36118 больных СД 2-го типа было включено в исследование. Статистический анализ исследования не выявил каких-либо

различий по частоте любых сердечно-сосудистых событий между группами больных, получающих различные классы сахароснижающих препаратов (препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, пиоглитазон, иДПП-4) дополнительно к метформину. Но статистически значимый более низкий риск развития ИМ был показан при комбинации метформина с меглитинидами (ОР после поправки 0,39, 95% ДИ 0,20–0,75) и ингибиторами альфа-глюкозидазы (ОР 0,54, 95% ДИ 0,31–0,95). Не было найдено также различий по риску развития ХСН или ишемического инсульта между группами больных, получающих метформин с различными классами антидиабетических препаратов.

Неожиданные данные были получены в популяционном исследовании С. С. Ке и соавторов (2016). Оказалось, что у больных СД 2-го типа и ИБС в сочетании с микрососудистыми осложнениями, получающих тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы и инсулинотерапию, значительно выше риск развития Herpes Zoster, чем при использовании других групп сахароснижающих препаратов [73].

Таким образом, оценка влияния ингибиторов альфа-глюкозидазы на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска в больших РКИ не проводилась, метаанализы ни наблюдательных, ни малых РКИ не выполнялись. Все это не позволяет определить место данной группы сахароснижающих препаратов в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска. В то же время результаты больших РКИ, выполненных в популяции больных с нарушением толерантности к глюкозе, продемонстрировали кардиопротективный эффект акарбозы.

### **Инсулинотерапия у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Согласно российским и международным рекомендациям у больных СД 2-го типа при отсутствии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний инсулинотерапия может быть использована в составе двух- или трехкомпонентной сахароснижающей терапии независимо от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>, а при его уровне более 9% — в качестве иницирующей монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами [1, 74–76].

Тактика инициации инсулинотерапии у больных СД 2-го типа при наличии сердечно-сосудистых заболеваний значительно отличается. В настоящее время имеется большое количество убедительных данных по результатам РКИ, их субанализов, ме-

таанализов, обсервационных исследований о том, что инсулинотерапия как самостоятельное лечение значительно ухудшает прогноз больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при ХСН, риск кардиальных событий сохраняется высоким даже при комбинации его с метформином и другими классами сахароснижающих препаратов, обладающих кардиоваскулярной безопасностью [77–79].

Определяя тактику ведения больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска и рассматривая возможность назначения инсулинотерапии, нельзя интерполировать результаты большого проспективного исследования UKPDS на данную категорию пациентов [80]. В исследовании оценивался эффект интенсивной сахароснижающей терапии — препараты сульфонилмочевины или инсулин, на риск микро- и макрососудистых событий у больных с вновь выявленным СД 2-го типа, и не включались пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, а именно, с ХБП 3-й стадии и выше, ИМ, развившимся в течение предшествующего года, с симптомами стенокардии и ХСН, более чем одним сосудистым событием в анамнезе, тяжелой АГ и другим. При этом риск гипогликемий при использовании инсулинотерапии был максимальным в сравнении с другими препаратами.

В большом РКИ ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) и его продленной фазе ORIGINALE (ORIGIN and Legacy Effects) оценивалось влияние определенного типа инсулина — инсулин гларгин на риск сердечно-сосудистых событий у больных с кардиоваскулярными факторами риска [81, 82]. Лечение в течение 6,2 года показало, что инсулин гларгин в сравнении со стандартной терапией не увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть, операции реваскуляризации, госпитализации вследствие ХСН. При этом частота тяжелых гипогликемий и увеличения веса при использовании инсулина гларгин была в 3 раза выше, чем при приеме стандартной терапии. В РКИ, в котором оценивалась новая форма инсулина гларгин 300 ед/мл, сохранялся высокий риск гипогликемий: у 86% больных зарегистрирован 1 и более эпизодов подтвержденной или тяжелой гипогликемии в течение года [83].

Значительными ограничениями для внедрения результатов исследования ORIGIN в практику, которые отражают кардиоваскулярную безопасность инсулина гларгина, является популяция включенных в исследование больных. Согласно критериям включения в исследование были рандомизированы не только больные СД 2-го типа, но более 10%

больных с гипергликемией натощак и нарушением толерантности к глюкозе. Кроме того, в исследовании не все больные были очень высокого сердечно-сосудистого риска: лишь у 58% пациентов в анамнезе было зарегистрировано сердечно-сосудистое событие, только у 89% была диагностирована АГ, у всех больных средний уровень клиренса креатинина был 78 мл/мин, в группе стандартной терапии больные в 2 раза чаще получали препараты сульфонилмочевины, чем в группе инсулина гларгина, что могло повлиять на результаты исследования.

Метаанализ исследований по препарату инсулина деглюдек и деглюдек/аспарт, выполненный FDA, показал увеличение риска больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 67% [77].

Большое РКИ DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) продолжается, в нем сравнивается риск сердечно-сосудистых событий при использовании инсулина деглюдек и инсулина гларгин в лечении 7500 пациентов с СД 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ( $\geq 50$  лет с историей сердечно-сосудистых заболеваний или диабетическая нефропатия, или в возрасте  $\geq 60$  лет с сердечно-сосудистыми факторами риска). Результаты этого исследования, как ожидается, будут доступны в 2018 году. Однако предполагается, что FDA приняла повторное решение о регистрации инсулина деглюдек на основе промежуточного анализа данных исследования DEVOTE [84].

В крупном РКИ ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в которое был включен 10251 больной СД 2-го типа, 73% участников тоже получали инсулинотерапию. В липидной ветви этого исследования было установлено, что при интенсивном контроле углеводного обмена (в том числе на инсулинотерапии) через 3,5 года лечения частота смертельных исходов (95% ДИ 1,02–1,74) увеличивается на 33% по сравнению со стандартной терапией [78]. При этом в исследование было включено лишь 35,2% больных высокого сердечно-сосудистого риска, в анамнезе у которых был эпизод какого-либо сердечно-сосудистого события, а средний уровень АД и креатинина были в пределах нормальных значений.

По результатам исследования VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), которое характеризовалось как многоцентровое открытое рандомизированное исследование, с включением 1791 больного СД 2-го типа, продолжительностью 5,6 года, с одной сторо-

ны, интенсивный контроль глюкозы (52% пациентов получали инсулинотерапию) не привел к снижению частоты сердечно-сосудистых событий в сравнении со стандартной терапией, с другой стороны, выявлена тенденция увеличения риска внезапных смертей ( $p = 0,08$ ), одышки ( $p = 0,006$ ), числа больных как минимум с одним тяжелым серьезным побочным эффектом ( $p = 0,05$ ) и тяжелой гипогликемией ( $p < 0,001$ ) [79]. Включенные в исследование больные позиционировались как пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, однако только у 39,8% в анамнезе зарегистрированы сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, лишь у 72% — АГ с нормальными значениями АД в дебюте. В исследование не включались пациенты с застойной сердечной недостаточностью, тяжелой стенокардией и уровнем сывороточного креатинина более 141 мкмоль/л.

Продленная фаза исследования VADT длительностью 11,8 года показала, что интенсивный контроль углеводного обмена снижает риск первичной конечной точки (эпизоды ОКС, инсульт, новые случаи или ухудшение ХСН, ампутации, сердечно-сосудистая смерть) на 30% ( $p = 0,04$ ), но не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность [85].

Метаанализы РКИ по оценке влияния интенсивного контроля глюкозы с включением инсулинотерапии на частоту сердечно-сосудистых событий продемонстрировали преимущественно нейтральные или негативные результаты, особенно в отношении риска развития или прогрессирования ХСН.

Метаанализ 5 РКИ, в который было включено 33040 больных СД 2-го типа без указания сердечно-сосудистого риска, показал, что интенсивный гликемический контроль снижает риск ИМ на 17% (95% ДИ 0,75–0,93), коронарных событий — на 15% (95% ДИ 0,77–0,93), но не влияет на частоту инсультов и общей смертности [86].

Метаанализ 13 РКИ Кохрановской базы данных, в который было включено 34533 больных СД 2-го типа без стратификации сердечно-сосудистого риска, продемонстрировал, что интенсивный контроль глюкозы по сравнению со стандартной терапией не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность, на 15% (95% ДИ 0,74–0,96,  $p < 0,001$ ) снижает риск нефатального ИМ, но на 47% ( $p < 0,001$ ) увеличивает риск развития застойной сердечной недостаточности, и более чем в 2 раза повышает риск тяжелых гипогликемий [87]. Аналогичные данные были получены в метаанализе, в который было включено 28 РКИ, с включением 34912 больных СД 2-го типа без указания группы сердечно-сосудистого риска [88].

В небольшом метаанализе РКИ, в который было включено всего 3 трайла, 7649 больных получали инсулинотерапию, а 8322 пациента — пероральные сахароснижающие препараты, был получен нейтральный результат. Инсулинотерапия в сравнении с пероральными антидиабетическими препаратами как в первичной, так и во вторичной профилактике не увеличивала риск сердечно-сосудистых событий [89].

Данные реальной клинической практики при оценке влияния инсулинотерапии на риск сердечно-сосудистых событий как у больных СД 2-го типа без указаний в анамнезе атеросклеротических заболеваний, так и у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, при наличии перенесенного ИМ, после коронарного шунтирования или чрескожных коронарных вмешательств, ХСН, в большинстве своем указывают на рост числа неблагоприятных событий при введении инсулина, в том числе при комбинации его с другими сахароснижающими препаратами.

Так, при изучении частоты побочных эффектов, связанных с применением различных антидиабетических препаратов, в анализе базы данных Великобритании (UK General Practice Research Database) с 2000 по 2010 год, было найдено, что применение инсулинотерапии у 84622 больных СД 2-го типа в амбулаторной практике значительно ухудшает выживаемость больных, связанную как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с раком [90]. Комбинация инсулинотерапии с метформином снижает смертность больных по сравнению с инсулинотерапией в качестве самостоятельного лечения. Кроме этого, инсулинотерапия увеличивала риск ИМ (ОР 1,954, 95% ДИ 1,479–2,583), больших атеросклеротических событий (ОР 1,736, 95% ДИ 1,441–2,092), инсульта (ОР 1,432, 95% ДИ 1,159–1,771) и других микрососудистых событий в сравнении с метформином.

В другом анализе базы данных реальной клинической практики Великобритании (UK Clinical Practice Research Datalink), в который было включено 6484 больных СД 2-го типа, получающих инсулинотерапию как самостоятельное лечение, длительностью в среднем 3,3 года, было рассчитано, что повышение дозы инсулина на 1 единицу сопровождается увеличением риска общей смертности на 54% (95% ДИ 1,32–1,78), больших атеросклеротических событий — на 37% (95% ДИ 1,05–1,81), рака — на 35% (95% ДИ 1,04–1,75) [91].

Частота сердечно-сосудистых событий и общей смертности изучалась в условиях реальной клинической базы данных (The Health Improvement Network database) в сравнении инсулинотерапии с «новыми»

сахароснижающими препаратами — агонистами глюкагонподобного пептида (ГПП) 1-го типа у больных СД 2-го типа, получающих метформин и препараты сульфонилмочевины и не достигших целевого уровня HbA1c в течение 5 лет наблюдения [92]. Дополнение инсулинотерапии в сравнении с агонистами ГПП 1-го типа увеличивало риск больших атеросклеротических событий более чем в 6 раз ( $p < 0,0001$ ). Также инсулинотерапия была взаимосвязана с двукратным увеличением массы тела при идентичном снижении HbA1c.

Анализ баз клинической практики (Veterans Health Administration, Medicare, National Death Index), в который был включен 178341 больной СД 2-го типа, получающий метформин, дополнительное назначение инсулинотерапии даже в сравнении с препаратами сульфонилмочевины приводило в течение короткого периода наблюдения (14 месяцев) к увеличению риска нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,30, 95% ДИ 1,07–1,58;  $p = 0,009$ ) и общей смертности (ОР 1,44, 95% ДИ 1,15–1,79;  $p = 0,001$ ) [93].

В другом анализе нескольких баз данных клинической практики (British Columbia, the Calgary Health Region), с 1995 по 2002 годы, в который было включено 22499 пожилых больных, перенесших ИМ, из них 5158 пациентов страдали СД 2-го типа, были получены данные о том, что риск развития повторного ИМ и ХСН был максимальный у лиц, получающих инсулинотерапию, и составил 65% (95% ДИ 1,48; 1,84) в сравнении с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31–1,56) [94].

Аналогичные результаты были представлены при анализе длительного проспективного исследования, в котором наблюдалось 936 больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование, 23% которых страдали СД 2-го типа [95]. Длительность наблюдения составила 33 месяца. Общая смертность была значительно выше у больных, получающих инсулинотерапию, в сравнении с группой пациентов, принимающих пероральные препараты, и с группой лиц без СД ( $p = 0,003$ ).

Систематический обзор и метаанализ Р. К. Bundhun и соавторов (2015) продемонстрировал сердечно-сосудистые исходы у больных ИБС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, в зависимости от выбора сахароснижающей терапии и длительности ее применения [96]. В анализ вошло 21 исследование, 21759 больных СД 2-го типа (6250 больных на инсулинотерапии). Краткосрочный прогноз (длительность лечения менее 1 года) был значительно хуже у больных, получающих инсулинотерапию, в сравнении с пациентами, ко-

торые принимали пероральные сахароснижающие препараты: ОР смертельных исходов был выше на 69% (95% ДИ 1,40–2,04,  $p < 0,00001$ ), ИМ — на 40% (95% ДИ 1,16–1,70,  $p = 0,0005$ ), потребность в реваскуляризации — на 37% (95% ДИ 1,06–1,76,  $p = 0,02$ ), больших атеросклеротических событий — на 46% (95% ДИ 1,22–1,76,  $p < 0,0001$ ), тромбозов стента — на 66% (95% ДИ 1,16–2,38,  $p = 0,005$ ). Долгосрочный неблагоприятный прогноз также был ассоциирован с применением инсулинотерапии после чрескожных коронарных вмешательств.

В реальной клинической практике до сих пор при поступлении пациента с СД 2-го типа в стационар, например, с ИМ (пациенты нерезанимационного профиля), его переводят с пероральных сахароснижающих препаратов на базальный инсулин независимо от уровня глюкозы крови. Хотя в рекомендациях Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации клинических эндокринологов, на основании ряда проведенных исследований, инсулинотерапию как предпочтительный метод коррекции углеводного обмена у госпитализированных больных следует применять только при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л независимо от времени ее определения [74, 97, 98]. Целевой уровень глюкозы плазмы у госпитализированных больных рекомендуется поддерживать в пределах от 7,8 до 10 ммоль/л независимо от тяжести заболевания. Тем не менее уровень глюкозы плазмы от 6,1 до 7,8 ммоль/л может быть целесообразным для некоторых категорий госпитализированных пациентов, таких как больные кардиохирургического профиля, с ОКС или острыми цереброваскулярными событиями, при отсутствии гипогликемических состояний [99, 100]. И наоборот, более высокие уровни глюкозы могут быть приемлемыми в некоторых популяциях пациентов, например, у неизлечимо больных.

Одна из самых уязвимых групп больных СД 2-го типа по риску развития смертельных исходов — это лица с ХСН. Есть сведения о том, что низкий HbA1c у госпитализированных больных по поводу декомпенсации ХСН связан с высоким риском общей смерти. В клиническом проспективном исследовании, в которое было включено 835 больных острой сердечной недостаточностью на фоне СД 2-го типа и средним уровнем HbA1c 7,2%, было выявлено, что снижение HbA1c на 1% с помощью инсулинотерапии ассоциировано с увеличением риска повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара на 45% (95% ДИ 1,13–1,86;  $p = 0,003$ ), так же как при его комбинации с препаратами сульфонилмочевины и меглитинидами (ОР 1,44, 95% ДИ 1,16–1,80;  $p = 0,001$ ) [101]. Риск

повторных госпитализаций был значительно ниже, если в лечение СД 2-го типа не были включены инсулин, препараты сульфонилмочевины и меглитиниды (ОР 1,12, 95% ДИ, 1,03–1,22;  $p = 0,011$ ).

В литературе описаны многоплановые патогенетические механизмы экзогенного инсулина, которые могут увеличивать частоту кардиоваскулярных событий и онкологических заболеваний [102]. Кроме известных негативных клинических симптомов инсулина, таких как высокий риск тяжелых гипогликемий, в плане неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, значительное нарастание массы тела при инсулинотерапии рассматривается как дополнительный фактор риска. Есть данные о том, что при снижении HbA1c на 1% на фоне инсулинотерапии масса тела увеличивается на 2 кг. Инсулин, также являясь антагонистом гормона роста, проявляет атеросклеротические эффекты, что увеличивает риск развития ИБС и клинических проявлений атеросклероза других локализаций [103]. Известны некоторые гемодинамические эффекты инсулина [104]. В частности, инсулин обеспечивает вазодилатацию сосудов за счет стимуляции синтеза оксида азота. Эти изменения приводят к увеличению пульсового АД, снижению индекса пульсовой волны, обеспечивая повышение жесткости артерий, нарушение микроциркуляции на уровне органов-мишеней [105]. Кроме того, большие дозы инсулина могут привести к чрезмерной продукции оксида азота, что, в свою очередь, увеличивает риск развития тяжелого окислительного стресса [106].

В одной из работ представлен механизм инсулинотерапии с позиций возможного развития на фоне ее применения ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [107]. В исследовании было включено 18 больных СД 2-го типа, 10 из которых была назначена инсулинотерапия при неадекватном контроле углеводного обмена комбинацией сахароснижающими препаратами, 8 пациентов инсулин не получали. Всем больным через 10 дней была выполнена магниторезонансная спектроскопия, которая показала, что уже за такой короткий период лечения интрамиокардиальное отложение липидов выросло на 80% ( $p = 0,008$ ), масса миокарда — на 13% ( $p = 0,004$ ), толщина стенок в диастолу — на 13% ( $p = 0,030$ ), индекс концентрического ремоделирования сердца — на 28% ( $p = 0,026$ ). Эти процессы в миокарде запускают, в свою очередь, коллагенообразование и фиброз, что является субстратом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая нередко регистрируется у больных СД 2-го типа.

Следовательно, на основании метаанализов РКИ и данных реальной клинической практики инсулинотерапия у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска может быть только терапией резерва и назначаться после консультации эндокринолога при неэффективности двух- или трехкомпонентной пероральной сахароснижающей терапии преимущественно в комбинации с метформином или антидиабетическими препаратами, обладающими доказанной кардиоваскулярной безопасностью, или даже улучшающими прогноз. Препаратом выбора среди инсулинов может быть инсулин гларгин.

### Заключение

СД 2-го типа в терапевтической практике — частая коморбидная патология многих заболеваний. Риск сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности значительно увеличивается при развитии и прогрессировании СД 2-го типа. Рост числа больных СД 2-го типа создает ситуацию необходимости контроля уровня глюкозы участковыми терапевтами и врачами общей практики. Пациенты с СД 2-го типа без факторов риска, без поражения органов-мишеней, без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска, а при наличии выше представленных составляющих — к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. При диспансеризации и выборе тактики ведения больного терапевтического профиля с впервые выявленным СД 2-го типа необходимо определить индивидуальный целевой уровень HbA1c в зависимости от его исходного уровня, возраста больного, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений СД и сердечно-сосудистых заболеваний и соблюдать общие принципы наблюдения больного. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ХСН, выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска определяется, в первую очередь, данными больших длительных РКИ и/или метаанализов РКИ, в которых доказано улучшение кардиоваскулярного прогноза или, по крайней мере, отсутствие негативного влияния на прогноз. Препаратом первой линии для лечения СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, который улучшает кардиоваскулярный прогноз, является метформин. Ряд препаратов инсулина ухудшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная безопасность доказана для инсулина гларгина. Препараты сульфонилмочевины (за исключением гликлазида), меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы не рекомендуются

для лечения больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска из-за наличия доказательств негативного влияния на прогноз, либо из-за отсутствия достаточных аргументов кардиоваскулярной безопасности препаратов, либо результаты исследований противоречивы.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р., Григорян О. Р., Есаян М. Р., Калашников В. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2015;18(1S):1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan MR, Kalashnikov VY et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Eds. II Dedov, MV Shestakova. Saharniy Diabet = Diabetes Mellitus. 2015;18(1S):1–112. In Russian].
2. Gruneir A, Markle-Reid M, Fisher K, Reimer H, Ma X, Ploeg J et al. Comorbidity burden and health services use in community-living older adults with diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):35–42. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.09.002
3. Gao N, Yuan Z, Tang X, Zhou X, Zhao M, Liu L et al. Prevalence of CHD-related metabolic comorbidity of diabetes mellitus in Northern Chinese adults: the REACTION study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):199–205. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.018
4. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880–90. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.027
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46. PMID:21882396.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4:4–53. [Diagnosis and correction of lipid metabolism, with a view to the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. (V) revision. Атеросклероз и дислипидемии = Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2012;4:4–53. In Russian].
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889–934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
9. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
10. McDonald CG, Majumdar SR, Mahon JL, Johnson JA. The effectiveness of beta-blockers after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Dia Care*. 2005;28(9):2113–17. PMID:16123475
11. Andersson J, Wennberg P, Lundblad D, Escher SA, Jansson JH. Diabetes mellitus, high BMI and low education level predict sudden cardiac death within 24 hours of incident myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2016. pii: 2047487316659574. doi:10.1177/2047487316659574.
12. Li W, Li M, Gao C, Wang X, Qi D, Liu J, Jin Q. Impact of type 2 diabetes mellitus on recurrent myocardial infarction in China. *Diab Vasc Dis Res*. 2016. pii:1479164116653606. doi: 10.1177/1479164116653606
13. Jing J, Pan Y, Zhao X, Zheng H, Jia Q, Li H. Prognosis of ischemic stroke with newly diagnosed diabetes mellitus according to hemoglobin A1c criteria in Chinese population. *Stroke*. 2016;47(8):2038–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013606
14. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22. doi: 10.1016/S0140–6736(10)60484–9.
15. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD — summary. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133–73. doi: 10.1177/1479164114525548
16. Transcript for FDA's Media Briefing: Guidance Document — diabetes mellitus, evaluating cardiovascular risk and new anti-diabetic therapies to treat type II diabetes. Moderator: Karen Riley. December 17, 2008. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/MediaTranscripts/ucm121231.pdf>
17. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf). Accessed 12 Jan 2016.
18. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):302–14. doi: 10.1177/1479164112465442
19. Hung YC, Lin CC, Wang TY, Chang MP, Sung FC, Chen CC. Oral hypoglycaemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(8):673–9. doi: 10.1002/dmrr.2444
20. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):803–9. doi: 10.1111/j.1463–1326.2012.01604.x
21. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML et al. Mortality and cardiovascular risk

- associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr077
22. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlott M, Schramm TK et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long-term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:54. doi: 10.1186/1475–2840–9–54
23. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2014;9(2):e82880. doi: 10.1371/journal.pone.0082880
24. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Woodward M, Billot L, Harrap S et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–40. doi: 10.1016/S0140–6736(07)61303–8
25. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):196–202. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012
26. Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care*. 2014. pii: DC\_141306. doi: 10.2337/dc14–1306
27. Seong JM, Choi NK, Shin JY, Chang Y, Kim YJ, Lee J et al. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5): e0124287. doi: 10.1371/journal.pone.0124287
28. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:39–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.055
29. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(7):703–8. doi:10.1016/j.ejheart.2008.05.013
30. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism*. 2013;62(7):922–34. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.014
31. Видулова О. К., Шестакова М. В. Терапия глибенкламидом: за или против? Сахарный диабет. 2011;3:92–6. [Vikulova OK, Shestakova MV. Glibenclamide therapy: for or against? *Sacharniiy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;3:92–6. In Russian].
32. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P, Frey UH, Heine T, Jakob H et al. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(4):453–62. doi: 10.1111/aas.12278
33. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.vidal.ru/drugs/molecule/468>
34. ORIGIN Trial Investigators. Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Diaz R et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013;34(40):3137–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehz332
35. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Br Med J*. 2010;340: b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909
36. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):202–10. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.202
37. Jin Q, Lou Y, Chen H, Li T, Bao X, Liu Q, He X. Lower free testosterone level is correlated with left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic middle-aged men with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1454–61. doi: 10.1111/ijcp.12481
38. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. 2014;37(2):516–20. doi: 10.2337/dc13–0600
39. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR, Frier BM, Strachan MW et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3301–8. doi: 10.2337/dc14–0908
40. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*. 2009;58(2):360–6. doi: 10.2337/db08–1153
41. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *Br Med J*. 2016;354: i3625. doi: 10.1136/bmj.i3625
42. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med*. 2015;32(12):1530–40. doi: 10.1111/dme.12837
43. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352(9131):854–65. PMID:9742977
44. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
45. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1304–11. doi: 10.2337/dc12–0719
46. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):53–8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556
47. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):395–402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
48. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1: S5–13. doi: 10.2337/dc14-S005
49. Fácila L, Fabregat-Andrés Ó, Bertomeu V, Navarro JP, Miñana G, García-Blas S et al. Metformin and risk of long-term

- mortality following and admission for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016. doi: 10.2459/JCM.0000000000000420
50. Xie Z, Lau K, Eby B, Lozano P, He C, Pennington B et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes*. 2011;60(6):1770–8. doi: 10.2337/db10-0351
51. Xiao H, Ma X, Feng W, Fu Y, Lu Z, Xu M et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res*. 2010;87:504–13. doi: 10.1093/cvr/cvq066
52. Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, Qian C, van Gilst WH, Silljé HH et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(2):H459–68. doi: 10.1152/ajpheart.00054.2011
53. Cittadini A, Napoli R, Monti MG, Rea D, Longobardi S, Netti PA et al. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. *Diabetes*. 2012;61(4):944–53. doi: 10.2337/db11-1132
54. URL: [http://www.vidal.ru/drugs/glucophage\\_long\\_24143](http://www.vidal.ru/drugs/glucophage_long_24143)
55. Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nationwide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:41. doi: 10.1186/s12933-016-0350-4
56. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Maggioni AP, Manicardi V, Travagliani A et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(2):236–42. doi: 10.1016/j.diabres.2013.05.010
57. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. *Clin Ther*. 2011;33(12):1868–82. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.10.020
58. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):196–202. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012
59. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1463–76. doi: 10.1056/NEJMoa1001122
60. Kataoka Y, Yasuda S, Miyamoto Y, Sase K, Kosuge M, Kimura K et al. Effects of voglibose and nateglinide on glycemic status and coronary atherosclerosis in early-stage diabetic patients. *Circ J*. 2012;76(3):712–20. PMID: 22240597
61. Sawada T, Shiotani H, Terashita D, Nagasawa Y, Kim SS, Koide M et al. Comparison of effects of  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors and glinide drugs on endothelial dysfunction in diabetic patients with coronary artery disease. *Circ J*. 2014;78(1):248–55. PMID: 24225338
62. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):196–202. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012
63. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):486–94. doi: 10.1001/jama.290.4.486
64. Yun P, Du AM, Chen XJ, Liu JC, Xiao H. Effect of Acarbose on Long-Term Prognosis in Acute Coronary Syndromes Patients with Newly Diagnosed Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1602083. doi: 10.1155/2016/1602083
65. Koyasu M, Ishii H, Watarai M, Takemoto K, Inden Y, Takeshita K et al. Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: a one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease. *Clin Ther*. 2010;32(9):1610–7. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.07.015
66. Chen JM, Chang CW, Lin YC, Horng JT, Sheu WH. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients: a nationwide seven-year follow-up study. *J Diabetes Res*. 2014;2014:812628. doi: 10.1155/2014/812628
67. Chang CH, Chang YC, Lin JW, Chen ST, Chuang LM, Lai MS. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1121–9. doi: 10.1210/jc.2014-2443
68. Wang H, Ni Y, Yang S, Li H, Li X, Feng B. The effects of gliclazide, metformin, and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013;75:88–92. doi: 10.1016/j.curtheres.2013.10.002
69. Gentilcore D, Vanis L, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. The alpha ( $\alpha$ )-glucosidase inhibitor, acarbose, attenuates the blood pressure and splanchnic blood flow responses to intraduodenal sucrose in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(8):917–24. doi:10.1093/gerona/66.8.917
70. Digoxin: serious drug interactions. *Prescrire Int*. 2010;19(106):68–70. PMID:20568489
71. URL: <http://www.vidal.ru/drugs/molecule/2>
72. Chang YC, Chuang LM, Lin JW, Chen ST, Lai MS, Chang CH. Cardiovascular risks associated with second-line oral antidiabetic agents added to metformin in patients with Type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabet Med*. 2015;32(11):1460–9. doi: 10.1111/dme.12800
73. Ke CC, Lai HC, Lin CH, Hung CJ, Chen DY, Sheu WH et al. Increased risk of Herpes Zoster in diabetic patients comorbid with coronary artery disease and microvascular disorders: a population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(1): e0146750. doi: 10.1371/journal.pone.0146750
74. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119–31. doi: 10.2337/dc09-9029
75. Standards of medical care in diabetes 2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1: S14–80. doi: 10.2337/dc14-S014
76. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):542–52. doi: 0.7326/M15-3016
77. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM330923.pdf> last accessed 27.05.2013
78. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1721–8. doi: 10.2337/dc13-2334
79. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
80. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared

with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–53. PMID: 9742976

81. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858

82. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE). *Diabetes Care*. 2016;39(5):709–16. doi: 10.2337/dc15–1676

83. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):835–42. doi: 10.1111/dom.12472

84. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529?term=DEVOTE&rank=1>

85. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197–206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266

86. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765–72. doi: 10.1016/S0140–6736(09)60697–8

87. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*. 2011;343: d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169

88. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11): CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3

89. Li J, Tong Y, Zhang Y, Tang L, Lv Q, Zhang F et al. Effects on all-cause mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes by comparing insulin with oral hypoglycemic agent therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2016;38(2):372–386.e6. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.12.006

90. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):668–77. doi: 10.1210/jc.2012–3042

91. Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Schernthaner G, Currie CJ. Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):350–62. doi: 10.1111/dom.12412

92. Anyanwagu U, Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Cardiovascular events and all-cause mortality with insulin versus glucagon-like peptide-1 analogue in type 2 diabetes. *Heart*. 2016;102(19):1581–1587. pii: heartjnl-2015–309164. doi: 10.1136/heartjnl-2015–309164.

93. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, Murff HJ et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *J Am Med Assoc*. 2014;311(22):2288–96. doi: 10.1001/jama.2014.4312

94. Nijjar AP, Wang H, Quan H, Khan NA. Antihyperglycemic therapy and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes. *Can J Diabetes*. 2014;38(6):396–400. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.03.004

95. Wit MA, de Mulder M, Jansen EK, Umans VA. Diabetes mellitus and its impact on long-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Acta Diabetol*. 2013;50(2):123–8. doi: 10.1007/s00592–010–0223–3

96. Bundhun PK, Li N, Chen MH. Adverse cardiovascular outcomes between insulin-treated and non-insulin treated diabetic patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:135. doi: 10.1186/s12933–015–0300–6

97. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320

98. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215

99. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67. doi: 10.1056/NEJMoa011300

100. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625

101. Núñez J, Bonanad C, Navarro JP, Bondanza L, Artero A, Ventura S et al. Differential effect of glycosylated hemoglobin value and antidiabetic treatment on the risk of 30-day readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(10):852–60. doi: 10.1016/j.rec.2014.10.019

102. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766–77. doi: 10.1007/s00125–009–1440–6

103. Defronzo RA. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms. *Atheroscler Suppl*. 2006;7(4):11–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.002

104. Nkondi Mbadi AN, Longo-Mbenza B, Mvitu Muaka M, Mbungu FS, Lemogoum D. Relationship between pulse pressure, visual impairment and severity of diabetic retinopathy in sub-Saharan Africa. *Mali Med*. 2009;24(3):17–21. PMID:20093220

105. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):839–46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469

106. Ramakrishna V, Jaikhani R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetologica*. 2008;45(1):41–6. doi: 10.1007/s00592–007–0018–3

107. Jankovic D, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Wohlschläger-Krenn E, Anderwald CH, Wolf P et al. Effects of insulin therapy on myocardial lipid content and cardiac geometry in patients with type-2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(12): e50077. doi: 10.1371/journal.pone.0050077

**Информация об авторах**

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru);

Чернявина Анна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: [anna\\_chernyavina@list.ru](mailto:anna_chernyavina@list.ru);

Полянская Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: [epolyanskaya@gmail.com](mailto:epolyanskaya@gmail.com).

**Author information**

Natalya A. Koziolova, Doctor of Science, Professor, Head, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, e-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru);

Anna I. Chernyavina, PhD, Senior Lecturer, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, e-mail: [anna\\_chernyavina@list.ru](mailto:anna_chernyavina@list.ru);

Elena A. Polyanskaya, PhD, Senior Lecturer, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, e-mail: [epolyanskaya@gmail.com](mailto:epolyanskaya@gmail.com)

## Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом

А. С. Аксенова, Н. А. Козиолова, М. М. Падруль

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

**Контактная информация:**

Козиолова Наталья Андреевна,  
ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад.  
Е. А. Вагнера Минздрава России,  
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,  
Россия, 614000.  
Факс: +7(342)222-71-13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
17.08.16 и принята к печати 25.08.16.*

### Резюме

**Актуальность.** Преэклампсия является частым и серьезным осложнением беременности на фоне гипертензивного синдрома. Механизмы ее развития остаются неясными. На современном этапе не хватает надежных ранних предикторов ее развития, а также точных критериев для оценки безопасности и эффективности методов ее лечения и предупреждения. **Целью исследования** явилось определение дополнительных предикторов развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. **Материалы и методы.** В исследование были включены 223 беременные женщины. Среди них были выделены 63 (28,3%) беременные с гипертензивным синдромом. У 31 (49,2%) беременной была выявлена хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), у 32 (50,8%) — гестационная артериальная гипертензия (ГАГ). В исследование не включались женщины с вторичной и неклассифицируемой АГ. В зависимости от развития преэклампсии беременные с гипертензивным синдромом ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 50 беременных пациенток с гипертензивным синдромом без признаков преэклампсии, вторую группу — 13 женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии. **Результаты.** Динамика показателей офисного артериального давления (АД) на протяжении всей беременности между группами не отличалась. При проведении суточного мониторирования АД в 30 недель беременности на фоне гипертензивного синдрома более выраженный максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное пульсовое АД, индекс времени систолического АД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, высокая частота развития артериальной гипертензии (АГ) категории «non-dipper» диастолического АД коррелировали с риском развития преэклампсии. Наличие диастолической дисфункции левого желудочка и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) в третьем триместре у беременных в сочетании с АГ ассоциированы с увеличением частоты преэклампсии. В первом и третьем триместрах беременности на фоне АГ уровень цистатина С был выше ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,005$  соответственно), а концентрация матричных металлопротеиназ (ММП) ММП-2 ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) и ММП-9 ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ) в крови была ниже у женщин с преэклампсией. **Выводы.** Увеличение концентрации цистатина С и снижение уровня ММП-2

и –9 в ранние сроки беременности у женщин с АГ могут быть рассмотрены как ранние предикторы риска развития преэклампсии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, предикторы преэклампсии, цистатин С, матриксные металлопротеиназы

*Для цитирования:* Аксенова А. С., Козиолова Н. А., Падруль М. М. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):349–363. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-349-363.

---



---

## Predictors of pre-eclampsia in pregnant women with hypertensive syndrome

A. S. Aksenova, N. A. Koziolova, M. M. Padrul

Perm State Medical University named after academician  
E. A. Wagner, Perm, Russia

**Corresponding author:**

Natalya A. Koziolova,  
Perm State Medical University named  
after academician E. A. Wagner,  
26 Petropavlovskaya street, Perm,  
614000 Russia.  
Fax: +7(342)222–71–13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

*Received 17 August 2016;  
accepted 25 August 2016.*

---



---

### Abstract

**Background.** Pre-eclampsia is a frequent and serious complication of pregnancy associated with arterial hypertension (HTN). The underlying mechanisms remain unclear. At present time, reliable early predictors are lacking, as well as the precise criteria to assess the safety and effectiveness of its treatment and prevention are absent. **The aim** of the study was to identify additional predictors of pre-eclampsia of pregnant women with high blood pressure (BP). **Design and methods.** The study included 223 pregnant women. Among them 63 (28.3%) pregnant women had HTN: in 31 (49.2%) pregnant women chronic HTN was diagnosed, and 32 (50.8%) had gestational HTN. Women with secondary and non-classified HTN were not included. Depending on the presence of BP elevation, pregnant women with pre-eclampsia were retrospectively divided into two groups. The first group included 50 pregnant patients with HTN without signs of pre-eclampsia, and the second group was formed by 13 hypertensive women who reported pre-eclampsia symptoms during pregnancy. **Results.** Dynamics of office BP throughout pregnancy did not differ between groups. The higher risk of pre-eclampsia at 30 weeks correlated with more pronounced morning BP surge, higher average pulse BP, SBP time index in the morning, BP variability at night, and high frequency of DBP “non-dipping” profile. Left ventricular diastolic dysfunction and reduced glomerular filtration rate (CKD-EPI) in the third trimester of pregnancy associated with HTN correlated with increased frequency of pre-eclampsia. In the first and third trimesters of pregnancy, cystatin C level was higher ( $p = 0.01$ ;  $p = 0.005$ , respectively), and the levels of matrix metalloproteinase (MMP) –2 ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ) and MMP-9 ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.002$ ) were lower in women with pre-eclampsia. **Conclusions.** Increased concentrations of cystatin C and reduction of MMP-2 and –9 in the early stages of pregnancy in women with HTN can be considered as early predictors of risk of pre-eclampsia.

**Key words:** arterial hypertension, pregnancy predictors of pre-eclampsia, cystatin C, matrix metalloproteinases

*For citation:* Aksenova AS, Koziolova NA, Padrul MM. Predictors of pre-eclampsia in pregnant women with hypertensive syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;22(4):349–363. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-349-363.

## Введение

Распространенность гипертензивного синдрома на фоне беременности регистрируется по данным разных авторов от 5 до 26,5% [1]. В последние годы на фоне беременности наметилась тенденция увеличения частоты встречаемости не только хронической артериальной гипертензии (ХАГ), но и гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) [2]. Одним из частых и тяжелых осложнений беременности на фоне повышения артериального давления (АД) является преэклампсия, частота которой достигает 25,9% [3, 4]. Факторы риска ее развития, такие как возраст < 18 или > 40 лет, первая беременность, многоплодная беременность, возникновение преэклампсии при предыдущих беременностях или наличие ее в семейном анамнезе, курение, ожирение при индексе массы тела > 35 кг/м<sup>2</sup> или окружности талии более 88 см в первом триместре, сахарный диабет 1-го и 2-го типа и другие ассоциированные с АГ состояния, хорошо известны и не вызывают сомнений [5]. Многие из них являются немодифицируемыми. Часто во время беременности в должной мере не оценивается риск развития преэклампсии [6]. С другой стороны, коррекция повышенного АД во время беременности совершенствуется с каждым годом [7], тем не менее сохраняется высокий риск развития преэклампсии. Поэтому на современном этапе создаются условия для поиска новых дополнительных ранних маркеров развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом с целью профилактики ее развития и своевременной коррекции, а также снижения сердечно-сосудистого риска в будущем [8, 9].

**Целью** настоящего исследования явилось определение дополнительных предикторов развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

## Материалы и методы

В исследование были включены 223 беременные, которые наблюдались в 3 женских консультациях в Перми. Среди них были выделены 63 (28,3%) беременные с гипертензивным синдромом. У 31 (49,2%) беременной была выявлена ХАГ в сроке до 20 недель беременности и/или артериальная гипертензия (АГ) была зарегистрирована до беременности, у 32 (50,8%) — ГАГ в сроке после 20 недель беременности, но не длительней 12 недель после беременности. Средний возраст беременных составил 25,71 ± 6,8 года. Критериями включения в исследование являлись: беременность с гипертензивным синдромом при офисном систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥

90 мм рт. ст. в результате повторных измерений, произведенных в различное время в спокойной для пациентки обстановке; при этом пациентка не принимала лекарственные средства, влияющие на уровень АД. Повышение АД подтверждалось как минимум двумя измерениями и в течение не менее четырех часов. Критериями исключения из исследования были следующие факторы: наличие вторичной АГ, а также АГ, имевшейся до беременности и сочетающейся с ГАГ и протеинурией; неклассифицируемой АГ, наличие ассоциированных клинических состояний, таких как цереброваскулярная болезнь (ишемический или геморрагический инсульт; транзиторная ишемическая атака в анамнезе), заболевания сердца и сосудов (инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность, ревматические пороки сердца в анамнезе), поражение почек (диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, поликистоз почек, амилоидоз почек при исходном уровне сывороточного креатинина более 124 мкмоль/л), поражение периферических артерий (атеросклероз, фиброзно-мышечная дисплазия, неспецифический аортоартериит, васкулиты), тяжелая ретинопатия (кровоизлияния и экссудаты, отек соска зрительного нерва в анамнезе), врожденные тромбофилии или антифосфолипидный синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, тяжелые нарушения функции печени с синдромом цитолиза и холестаза, онкологические заболевания в анамнезе, острые воспалительные и инфекционные заболевания, психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с беременными в период наблюдения.

В зависимости от развития преэклампсии беременные с гипертензивным синдромом ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 50 беременных пациенток с гипертензивным синдромом без признаков преэклампсии, вторую группу — 13 женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии. У 10 (76,9%) пациентов были выявлены симптомы умеренной преэклампсии, у 3 (23,1%) больных — симптомы тяжелой преэклампсии.

Уровень офисного АД контролировался при взятии беременной на учет, а также в 12, 16, 20, 26, 30 недель беременности и в сроке родов.

В третьем триместре беременности в сроке 30 недель проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата «АСТРОКАРД» (ЗАО «Медитек», Россия). Во время проведения СМАД пациентки вели обычный образ жизни. При

проведении СМАД анализировались показатели: среднесуточные САД, ДАД и пульсовое артериальное давление (ПАД); средние САД и ДАД за день; средние САД и ДАД за ночь, максимальное утреннее САД и ДАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД в утренние часы, за сутки, день и ночь, вариабельность АД за сутки, в дневные и ночные часы, выраженность двухфазного ритма АД оценивалась по суточному индексу (СИ).

Оценка наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) проводилась по данным электрокардиографии с оценкой критериев Соколова-Лайона и Корнельского произведения на аппарате «CARDIOVIT AT 101» (Schiller, Германия) и эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на аппарате «SONOACE X8» (Samsung Medison, Южная Корея) в М- и В-режимах в стандартных ЭхоКГ позициях в первом и третьем триместре беременности. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975). Критериями ГЛЖ для женщин считали ИММЛЖ  $> 95 \text{ г/м}^2$  согласно Рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии [10]. Также по данным ЭхоКГ рассчитывали показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечного систолического размера (КСР, мм) и конечного диастолического размера (КДР, мм) левого желудочка (ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм), размера левого предсердия (ЛП, мм) и относительной толщины стенок (ОТС). Нормальной ФВ ЛЖ считали 50% и более. Диастолическую функцию ЛЖ (ДД ЛЖ) оценивали по трансмитральному диастолическому току крови (ТМДТ). Показатели ТМДТ определяли из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана: максимальная скорость раннего (Е) наполнения ЛЖ, максимальная скорость позднего (А) наполнения ЛЖ, их отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. За нарушение диастолической функции ЛЖ по ТМДТ принимали Е/А менее 1,0 и (или) IVRT более 80 мс и менее 30 мс. Для подтверждения «псевдонормального» типа диастолической дисфункции применяли пробу Вальсальвы.

Состояние фильтрационной функции почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕPI, уровню циста-

тина С сыворотки крови, определенному методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США) с применением реактива «BCM Diagnostics» (Япония). Референсными значениями цистатина С считали для возраста до 19 лет — 0,50–1,00 нг/мл, от 20–49 лет — 0,70–1,20 нг/мл. Микроальбуминурия оценивалась по скорости экскреции альбумина с мочой за сутки иммунохимическим методом с помощью системы «HemoCue® Альбумин Мочи 201» (Швеция). Критерием нарушения экскреции альбумина с мочой считали уровень более 20 мг/л в ранней утренней порции мочи.

Для оценки состояния артериальной стенки проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование сонных артерий с оценкой толщины комплекса «интима-медиа» (КТИМ) и/или наличия атеросклеротических бляшек на ультразвуковом сканере «SONOACE X8» (Samsung Medison, Южная Корея) в первом триместре беременности. Нормальным значением КТИМ считали показатель менее 0,9 мм и отсутствие атеросклеротических бляшек.

Для оценки состояния системы эндогенного коллагенолиза оценивались уровни матриксных металлопротеиназ (ММП) 2-го и 9-го типов в сыворотке крови в первом и третьем триместре беременности. ММП-2 и -9 определялись методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США) с применением реактива «BCM Diagnostics» (Япония). Референсными значениями считали для ММП-2 уровень 155–323 нг/мл, для ММП-9—13,2–105 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA). Для количественных признаков были рассчитаны среднееарифметическое значение ( $M \pm$ ) и среднеквадратичное отклонение среднего ( $M \pm \text{sdd}$ ); медианы, нижнего и верхнего квартилей ( $Me [LQ; UQ]$ ). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для всех данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. При сравнении показателей групп статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна–Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ . Исследование взаимосвязи между призна-

ками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика беременных с гипертензивным синдромом.

Группы не отличались по возрасту, факторам риска развития преэклампсии, как у больных с ХАГ, так и у пациенток с ГАГ, длительности и особенностям лечения ХАГ до беременности, структуре и частоте лечения гипертензивного синдрома и применения антиагрегантов во время беременности. Отмечается лишь тенденция к увеличению числа пациенток с тяжелой АГ и большей окружности талии в диапазоне безопасных для прогно-

за значений в группе беременных с признаками преэклампсии.

Оценка показателей офисного АД на протяжении всей беременности за исключением срока родов с учетом применения антигипертензивных препаратов не выявила существенных различий между группами (табл. 2).

У пациенток с преэклампсией в сроке родов уровни САД, ДАД, среднее гемодинамическое АД были значимо выше, чем в группе беременных без признаков данного осложнения.

Анализ результатов СМАД в 30 недель беременности показал, что между группами не было зарегистрировано различий по таким показателям, как среднесуточное, среднедневное и средненочное САД и ДАД (табл. 3). Однако максимальное САД и ДАД в утренние часы было значимо выше в группе беременных с признаками преэклампсии. Также

Таблица 1

#### КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	P
Возраст, годы	24,7 ± 6,8	26,9 ± 6,6	0,960
Возраст ≥ 40 лет, абс./%	8/16,0	2/15,4	0,708
Возраст ≤ 18 лет, абс./%	2/4,0	0/0	0,857
ХАГ, абс./%	23/46,0	8/61,5	0,762
ГАГ, абс./%	27/54,0	5/38,5	0,755
Умеренная АГ, абс./%	42/84,0	6/46,2	0,153
Тяжелая АГ, абс./%	8/16,0	7/53,8	0,080
Длительность ХАГ, годы	2,1 [0,3;3,8]	2,3 [0,8; 4,1]	0,348
Курение в анамнезе, абс./%	6/12,0	3/23,1	0,668
ИМТ > 35 кг/м <sup>2</sup> в первом триместре, абс./%	7/14,0	3/23,1	0,800
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> в первом триместре	28,34 + 3,22	29,45 + 3,67	0,334
ОТ > 88 см в первом триместре, абс./%	9/18,0	4/30,8	0,665
ОТ, см в первом триместре	72,34 + 8,75	78,53 + 9,67	0,051
Преэклампсия в анамнезе, абс./%	3/6,0	1/7,6	0,670
Преэклампсия в семейном анамнезе, абс./%	4/8,0	1/7,7	0,589
Первая беременность, абс./%	27/54,0	5/38,5	0,755
Многоплодная беременность, абс./%	2/4,0	1/3,3	0,844
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,8 ± 1,1	5,1 ± 1,3	0,455
Постоянное лечение ХАГ до беременности, абс./%	6/26,1	0/0	0,491
Достижение целевого уровня АД при ХАГ до беременности, абс./%	3/13,1	0/0	0,893
Бета-блокаторы, абс./%	10/20,0	5/38,5	0,479
Антагонисты кальция, абс./%	7/14,0	2/15,4	0,742
Альфа-метилдопа, абс./%	33/66,0	9/69,2	0,883
Антиагреганты, абс./%	45/90,0	11/84,6	0,925

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ХАГ — хроническая артериальная гипертензия; ГАГ — гестационная артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)

Срок беременности	Показатель, мм рт. ст.	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
12 недель	САД	121,65 ± 18,16	115,77 ± 16,81	0,282
	ДАД	78,26 ± 13,28	75,77 ± 16,05	0,613
	ПАД	43,39 ± 8,88	40,00 ± 8,16	0,205
	СГАД	92,72 ± 14,49	89,10 ± 15,86	0,465
16 недель	САД	123,76 ± 13,22	118,08 ± 19,10	0,328
	ДАД	80,94 ± 10,78	76,46 ± 13,67	0,289
	ПАД	42,82 ± 9,17	41,62 ± 11,09	0,724
	СГАД	95,21 ± 10,82	90,33 ± 14,79	0,283
20 недель	САД	124,37 ± 12,69	115,77 ± 17,30	0,117
	ДАД	79,49 ± 10,62	74,23 ± 12,89	0,194
	ПАД	44,88 ± 9,98	41,54 ± 8,26	0,228
	СГАД	94,45 ± 10,33	88,08 ± 13,97	0,144
26 недель	САД	131,56 ± 14,61	122,31 ± 15,89	0,074
	ДАД	82,87 ± 9,47	79,69 ± 15,96	0,503
	ПАД	48,69 ± 9,47	42,62 ± 13,99	0,160
	СГАД	99,10 ± 9,21	93,90 ± 14,51	0,238
30 недель	САД	131,87 ± 10,42	130,83 ± 16,35	0,830
	ДАД	84,09 ± 10,28	84,17 ± 13,79	0,985
	ПАД	47,79 ± 10,04	46,67 ± 9,61	0,715
	СГАД	100,01 ± 9,18	99,72 ± 13,98	0,944
<b>Срок родов</b>	<b>САД</b>	<b>148,57 ± 13,69</b>	<b>171,62 ± 26,56</b>	<b>0,009</b>
	<b>ДАД</b>	<b>93,27 ± 8,26</b>	<b>106,62 ± 10,60</b>	<b>0,0007</b>
	<b>ПАД</b>	<b>55,31 ± 9,38</b>	<b>65,00 ± 21,41</b>	<b>0,135</b>
	<b>СГАД</b>	<b>111,70 ± 9,41</b>	<b>128,28 ± 14,43</b>	<b>0,0013</b>

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; СГАД — среднее гемодинамическое артериальное давление.

в этой же группе ИВ САД в утреннее время, СИ ДАД, среднесуточное ПАД были выше, чем в группе беременных без признаков преэклампсии.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени связи максимального утреннего подъема САД и ДАД ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,029$ ;  $r = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ), среднесуточного ПАД, ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ), а также связи средней силы между ИВ САД в утреннее время ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,005$ ) и наличием преэклампсии при беременности.

Оценка суточного ритма АД у беременных продемонстрировала, что по СИ САД группы не различались (табл. 4). Однако выявлены различия между группами по СИ ДАД: среди беременных с признаками преэклампсии чаще регистрировался суточный профиль типа «non-dipper» (84,6% против 26,0%,  $p = 0,037$ ).

Повышенная вариабельность САД и/или ДАД в дневное время в первой группе регистрировалась в 13 (26,0%) случаях, во второй группе —

в 5 (38,5%) случаях ( $p = 0,748$ ). В ночные часы вариабельность САД и/или ДАД была повышена у 14 (28,0%) беременных первой группы и у 8 (61,5%) пациенток во второй группе ( $p = 0,236$ ).

В таблице 5 представлены средние значения вариабельности АД за сутки, в дневное и ночное время по группам обследуемых.

В группе беременных с признаками преэклампсии вариабельность САД и ДАД в ночные часы была выше, чем в группе пациенток при отсутствии данного осложнения за счет более высокого максимального подъема АД в утренние часы.

Корреляционный анализ показал, что между частотой выявления профиля «non-dipper», вариабельностью САД и ДАД в ночные часы и наличием признаков преэклампсии при беременности имеются прямые, средней и сильной степени связи:  $r = 0,38$ ;  $p = 0,044$ ;  $r = 0,52$ ;  $p = 0,003$ ;  $r = 0,58$ ;  $p = 0,001$  соответственно.

При проведении электрокардиографического исследования в первом и третьем триместрах беремен-

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ  
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ  
ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	P
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	135,67 ± 17,62	138,75 ± 19,65	0,614
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	<b>85,45 ± 13,54</b>	89,7 ± 16,34	0,400
Максимальное утреннее САД, мм рт. ст.	<b>158,03 ± 16,74</b>	<b>168,22 ± 13,71</b>	<b>0,033</b>
Максимальное утреннее ДАД, мм рт. ст.	<b>101,26 ± 9,01</b>	<b>109,04 ± 8,34</b>	<b>0,008</b>
Среднедневное САД, мм рт. ст.	<b>136,78 ± 19,74</b>	139,65 ± 21,30	0,666
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	<b>87,26 ± 8,65</b>	89,45 ± 9,06	0,444
Средненочное САД, мм рт. ст.	129,61 ± 14,72	131,22 ± 13,66	0,714
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	81,17 ± 6,9	84,41 ± 7,9	0,195
ИВ САД, %	46,45 ± 19,61	48,86 ± 18,33	0,682
ИВ ДАД, %	63,41 ± 13,06	67,53 ± 15,03	0,379
ИВ САД в утреннее время, %	<b>68,22 ± 16,74</b>	<b>78,04 ± 12,45</b>	<b>0,027</b>
ИВ ДАД в утреннее время, %	77,13 ± 23,19	86,97 ± 15,01	0,074
ИВ САД в дневное время, %	16,31 ± 6,52	19,67 ± 8,23	0,191
ИВ ДАД в дневное время, %	39,32 ± 10,87	43,48 ± 12,66	0,293
ИВ САД в ночное время, %	63,4 ± 18,76	66,28 ± 15,39	0,572
ИВ ДАД в ночное время, %	72,12 ± 19,27	76,22 ± 18,91	0,496
СИ САД, %	4,63 ± 1,82	5,67 ± 2,01	0,109
СИ ДАД, %	<b>9,91 ± 3,66</b>	<b>6,74 ± 3,02</b>	<b>0,0039</b>
Среднесуточное ПАД	<b>48,01 ± 7,43</b>	<b>52,71 ± 5,94</b>	<b>0,0246</b>

**Примечание:** СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; СИ — суточный индекс; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 4

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
Суточный индекс САД, абс./%			
Категория «dipper»	16/32,0	3/23,1	0,891
Категория «non-dipper»	26/52,0	7/53,8	0,843
Категория «night-peaker»	6/12,0	2/15,4	0,861
Категория «over-dipper»	2/4,0	1/7,7	0,844
Суточный индекс ДАД, абс./%			
Категория «dipper»	22/44,0	1/7,7	0,139
<b>Категория «non-dipper»</b>	<b>13/26,0</b>	<b>11/84,6</b>	<b>0,037</b>
Категория «night-peaker»	6/12,0	1/7,7	0,718
Категория «over-dipper»	9/18,0	0/0	0,491

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

Таблица 5

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВАРИАбельНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	11,02 ± 3,81	12,97 ± 3,85	0,120
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт. ст.	9,55 ± 3,02	11,67 ± 3,79	0,080
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	11,91 ± 3,15	12,12 ± 2,87	0,820
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	9,86 ± 2,67	10,75 ± 2,89	0,326
<b>Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.</b>	<b>10,75 ± 3,22</b>	<b>14,91 ± 2,71</b>	<b>0,0001</b>
<b>Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.</b>	<b>9,04 ± 2,12</b>	<b>12,38 ± 2,04</b>	<b>&lt; 0,001</b>

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

Таблица 6

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕТЬЕГО ТРИМЕСТРА, ОТРАЖАЮЩИХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА,  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
Индекс Соколова–Лайона, мм	18,42 ± 6,56	22,44 ± 8,51	0,133
Корнельское произведение, мм × мс	1846,24 ± 559,15	1989,32 ± 487,02	0,371
ФВ ЛЖ, %	63,81 ± 2,96	63,89 ± 2,44	0,931
КДР ЛЖ, см	5,07 ± 0,36	4,99 ± 0,36	0,519
КСР ЛЖ, см	3,06 ± 0,76	3,22 ± 0,67	0,464
ТЗСЛЖ, см	0,92 ± 0,11	0,88 ± 0,10	0,290
ТМЖП, см	0,98 ± 0,09	1,00 ± 0,10	0,521
ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	176,23 ± 44,27	189,11 ± 52,32	0,426
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	89,16 ± 15,67	93,08 ± 16,00	0,434
ИММЛЖ > 95 г/м <sup>2</sup>	5/10,0	2/15,4	0,989
ЛП, мл	33,07 ± 7,21	34,22 ± 8,49	0,652
ОТС	0,36 ± 0,04	0,36 ± 0,05	0,571
<b>E/A, Me [LQ; UQ]</b>	<b>0,98 [0,54; 1,12]</b>	<b>1,08 [0,68; 1,34]</b>	<b>0,023</b>
<b>IVRT, мс</b>	<b>69,90 ± 14,89</b>	<b>81,56 ± 19,78</b>	<b>0,032</b>

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ОТС — относительная толщина стенок; E — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; A — максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка; IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка.

ности признаки ГЛЖ регистрировались только у 1 (7,7%) больной в группе беременных с признаками преэклампсии (p = 0,493). ЭхоКГ-признаки ГЛЖ регистрировались у 3 (6,0%) больных первой группы и 4 (30,8%) пациенток второй группы (p = 0,094). Различий между группами по эхокардиографическим показателям, оцененным в первом триместре беременности, не было выявлено. Средние значения

ЭхоКГ показателей, отражающих состояние левых отделов сердца в третьем триместре беременности, представлены в таблице 6.

Группы не отличались по показателям, отражающим систолическую функцию ЛЖ, ГЛЖ, размерам камер ЛЖ и ЛП, структуре ремоделирования ЛЖ.

Между группами обнаружены существенные различия по выраженности диастолической дисфункции

Таблица 7

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ ФИЛЬТРАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК,  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Триместр	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	P
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	I	67,39 ± 13,29	61,15 ± 10,94	0,095
	II	71,70 ± 12,18	71,92 ± 12,63	0,954
	III	79,86 ± 12,73	88,00 ± 17,36	0,062
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	I	109,32 ± 20,16	121,08 ± 19,06	0,064
	II	101,12 ± 14,74	101,78 ± 15,06	0,889
	III	<b>89,91 ± 10,32</b>	<b>79,03 ± 9,33</b>	<b>0,0015</b>
<b>СКФ (СКД-ЕРІ) &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, абс./%</b>	III	<b>8/16,0</b>	<b>6/46,2</b>	<b>0,161</b>
Альбуминурия/протейнурия мг/дл Me [LQ; UQ]	I	18,91 [3,24; 56,21]	138,09 [21,78; 302,98]	< 0,001
	III	45,67 [15,63; 88,28]	267,22 [125,92; 578,02]	< 0,001
Цистатин С, нг/мл Me [LQ; UQ]	I	582,98 [230,10; 1441,00]	1004,31 [296,40; 3536,00]	0,010
	III	767,32 [387,32; 1367,55]	1147,22 [296,40; 8007,00]	0,005

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 8

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ,  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Триместр	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	P
ТКИМ, мм	I	0,82 ± 0,16	0,86 ± 0,23	0,563
ТКИМ > 0,9 мм, абс./%	I	15/30,0	7/53,8	0,440
ММП-2, мг/л	I	15,14 ± 3,47	8,67 ± 2,62	< 0,001
	III Me [LQ; UQ]	8,53 [2,09; 13,67]	5,54 [1,32; 9,82]	< 0,001
ММП-9, мг/л	I	19,23 ± 6,08	10,23 ± 3,87	< 0,001
	III Me [LQ; UQ]	5,83 [1,42; 14,06]	4,81 [0,25; 9,56]	0,002

Примечание: ТКИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; ММП — матриксные металлопротеиназы.

ЛЖ. В первой группе частота диастолической дисфункции ЛЖ в третьем триместре была зафиксирована у 9 (18,0%) беременных, во второй группе значительно чаще — у 8 (61,5%) пациенток (p = 0,059).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени связи между тяжестью диастолической дисфункции (E/A, IVRT) (r = 0,68; p = 0,017; r = 0,62; p = 0,025) и наличием преэклампсии при беременности.

Состояние фильтрационной функции почек в каждом триместре беременности по группам обследуемых беременных женщин с гипертензивным синдромом представлено в таблице 7.

По уровню сывороточного креатинина во всех триместрах беременности значимых различий между группами не обнаружено. Уровень СКФ (СКД-ЕРІ) во второй группе был ниже только в третьем триместре, по сравнению с первой группой. Уровень экскреции белка с мочой и цистатина С в крови в группе больных с признаками преэклампсии во время беременности был выше по сравнению с группой беременных без данного осложнения, начиная с первого триместра беременности.

По данным корреляционного анализа между СКФ в третьем триместре беременности и наличием преэклампсии при беременности установлена обратная сильная взаимосвязь (r = -0,65; p < 0,001).

Также имеются прямые сильные связи экскреции белка с мочой ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ) и цистатина С в крови ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,001$ ) с наличием преэклампсии при беременности.

Увеличение ТКИМ более 0,9 мм по данным ультразвукового доплерографического исследования сонных артерий в первом триместре было обнаружено в 15 (30,0%) случаях в первой группе и в 7 (53,8%) случаях во второй группе ( $p = 0,440$ ) (табл. 8).

Средние значения ТКИМ между группами значимо не отличались. Показатели, отражающие коллагенообразующую функцию артериальной стенки — ММП-2 и ММП-9, свидетельствуют о нарастании синтеза коллагена в межклеточном матриксе и жесткости стенок артерий в обеих группах по мере увеличения сроков беременности за счет снижения концентрации ММП, значительно более выраженного в группе беременных с признаками преэклампсии.

При проведении корреляционного анализа было обнаружено, что между концентрацией ММП-2 и ММП-9 и наличием преэклампсии при беременности имеются обратные сильные связи ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,53$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

### Обсуждение

В нашем исследовании не было получено различий между группами беременных с АГ и симптомами преэклампсии и без них по уровню офисного САД, ДАД и среднего АД в различные сроки беременности. Хотя имеются данные о том, что эти гемодинамические параметры могут играть определенную роль в предсказании риска преэклампсии. Так, в метаанализе J. S. Cnossen и соавторов (2008), в который было включено 34 исследования, 60 599 женщин, из них 3341 с преэклампсией, было найдено, что определение офисного САД, ДАД и особенно среднего АД в первом и втором триместрах имеет предсказательное значение для развития преэклампсии даже у беременных с низким риском ее развития [11]. Современные данные указывают на то, что улучшение мониторинга беременных с риском развития преэклампсии и оптимизация антигипертензивного лечения ХАГ и ГАГ привели к снижению предсказательной точности в отношении риска преэклампсии даже офисного среднего АД [12]. Исследователи для оценки прогноза раннего развития преэклампсии у беременных с АГ предлагают использовать комбинированный скрининг, включающий не только уровень среднего АД, но и факторы риска преэклампсии матери. Аналогичные выводы были сделаны в исследовании F. P. McCarthy и соавторов (2016) [13]. Неко-

торые авторы считают, что для определения риска преэклампсии имеет значение уровень офисного АД, измеренный только в третьем триместре [14]. Важнейшая роль СМАД для диагностики АГ, в том числе у беременных, не вызывает сомнений и подтверждена в новых рекомендациях [15]. СМАД при беременности применяется более 20 лет, а его показатели являются лучшими предикторами преэклампсии и замедления внутриутробного развития плода, чем офисное АД [16, 17]. Однако большая вариабельность в разных исследованиях чувствительности и специфичности параметров СМАД не позволяет рекомендовать этот метод для рутинной клинической практики.

84,6% беременных с АГ и признаками преэклампсии по уровню ДАД были отнесены в нашем исследовании к категории больных «non-dipper». Высокая частота отсутствия снижения АД в ночное время и, соответственно, низкий суточный индекс ДАД в это время у беременных с преэклампсией подтверждаются и в ряде других исследований [18]. Так, по данным W. Rojo-Contreras и соавторов (2014) у 56% беременных женщин с ХАГ по результатам СМАД не было отмечено снижения САД в ночное время, а у 43,75% — снижения ДАД. Важно отметить, что 50% беременных женщин с ХАГ категории «non-dipper» получали длительно действующие антигипертензивные препараты, и у них достигался контроль среднесуточного АД. Следовательно, несмотря на контролируемое лечение ХАГ, у беременных сохраняется высокий риск инсульта и других сосудистых осложнений за счет отсутствия снижения АД в ночное время [19]. Одним из механизмов развития осложнений при преэклампсии и ночной гипертензии является, по мнению ряда исследователей, развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [20]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, на фоне преэклампсии, как предполагается, может быть триггером увеличения жесткости артериальной стенки независимо от формы АГ при беременности [21].

Хорошо известно, что высокая вариабельность АД в течение суток у больных АГ является фактором риска сердечно-сосудистых катастроф [22]. В последние годы вариабельность АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) изучается в сравнительном плане у беременных с АГ в виду определения риска развития преэклампсии. По нашим данным, у беременных с гипертензивным синдромом и преэклампсией вариабельность САД и ДАД в ночное время значительно выше, чем без симптомов преэклампсии, за счет более выраженного максимального подъема АД в утренние часы. По данным E. Tejera и соавторов (2012), как

вариабельность АД, так и ЧСС достоверно отличаются с увеличением значений у беременных с нормальным АД, с АГ и преэклампсией [23]. A. Voss и соавторы (2014) подтверждают мнение о том, что независимо от метода оценки вариабельности АД и ЧСС, данные параметры могут улучшать стратификацию риска осложнений у беременных женщин с АГ и преэклампсией [24].

Значение высокого пульсового АД для риска преэклампсии было доказано в большом проспективном исследовании, в которое было включено 576 беременных женщин [25]. Наши результаты подтвердили, что не только офисное, но и среднесуточное ПАД в сроке 30 недель ассоциировано с риском развития преэклампсии у беременных с АГ. Риск неблагоприятных событий в ранние утренние часы, в том числе преэклампсии, обусловлен по нашим данным и более выраженным максимальным подъемом САД и ДАД утром у беременных с гипертензивным синдромом и преэклампсией. Предполагается, что значительный подъем АД в утренние часы у беременных женщин с АГ и преэклампсией обусловлен модуляцией вегетативной нервной системы в течение суток, характеризующейся активацией симпатического звена в ночное время и утренние часы, как показано в работе S. M. Musa и соавторов (2016) [26].

В отечественных работах было показано, что прогностическое значение для беременных женщин с АГ, особенно с преэклампсией, наряду с высокой вариабельностью АД, отсутствием снижения АД в ночное время и большим ПАД, имеет и центральное систолическое давление в аорте [27].

При беременности и АГ значительные изменения происходят в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Преэклампсия вносит негативный вклад в ремоделирование не только левых, но и правых отделов сердца [28, 29]. По нашим данным, рутинное ЭхоКГ-исследование не позволило выявить каких-либо значимых различий между группами беременных с АГ в зависимости от наличия преэклампсии, выполненное как в первом, так и в третьем триместре беременности. Но степень выраженности диастолической дисфункции, определенная по ТМДТ, коррелировала с риском развития преэклампсии. Аналогичная взаимосвязь была найдена и в ряде других исследований. Так, по данным проспективного исследования K. Melchiorre и соавторов (2013) при развитии преэклампсии незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ регистрируется у 30%, сегментарные нарушения миокардиальной релаксации — у 70% женщин [30], причем в дальнейшем диастолические расстройства ассоцииро-

ваны с риском осложнений. По другим данным примерно у половины женщин с преэклампсией обнаруживается изолированная диастолическая дисфункция ЛЖ с сохраненной ФВ ЛЖ от незначительной до умеренной степени выраженности и у 20% беременных — бивентрикулярная систолическая дисфункция и тяжелая ГЛЖ [31]. Для раннего и более точного выявления диастолических расстройств как маркера преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом исследователи рекомендуют использовать тканевую визуализацию диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана [32].

В последние годы появляются сведения об увеличении частоты бессимптомной сердечной недостаточности у беременных с АГ, что может значительно ухудшать прогноз [33]. Поэтому многие авторы наряду с оценкой ЭхоКГ параметров у беременных с АГ и преэклампсией для дифференциальной диагностики ремоделирования сердца, связанного с гестацией на фоне повышенного АД, и скрытой сердечной недостаточности рекомендуют определять концентрацию натрийуретических пептидов, увеличение которых более выражено при недостаточности кровообращения [34, 35].

Доказано, что максимальный риск развития терминальной стадии хронической болезни почек регистрируется у беременных женщин с АГ и развитием преэклампсии [36]. Главным диагностическим критерием преэклампсии наряду с АГ является протеинурия. Соответственно, и в нашем исследовании у беременных с АГ и преэклампсией экскреция белка с мочой была значительно выше, чем у женщин без преэклампсии. Однако в пересмотре Рекомендаций Американской коллегии акушеров и гинекологов диагностическое значение протеинурии для преэклампсии было значительно снижено [37]. Тем не менее в последние годы был проведен ряд качественных анализов диагностической ценности протеинурии в суточной порции мочи, в которых было показано, что суточная экскреция белка с мочой, составляющая 300 г/сут и более, увеличивает предсказательную точность диагноза преэклампсии на 44% и более информативна, чем уровень сывороточного креатина и печеночных ферментов [38, 39]. Более того, диагностическое значение протеинурии для преэклампсии может зависеть и от этнической принадлежности.

Определение СКФ у беременных женщин является острым дискуссионным вопросом. С одной стороны, точная оценка СКФ у больных с преэклампсией в сочетании с определением экскреции белка с мочой в течение суток может иметь важные последствия для проведения лечебных и диагности-

ческих процедур, с другой стороны, использование известных формул для определения СКФ, таких как Кокрофта–Гаулта и MDRD, у беременных женщин, особенно в поздние сроки беременности, приводит к погрешностям в расчетах. В нашем исследовании мы использовали формулу СКД-EPI для расчета СКФ, в которой также учитывается этническая принадлежность больных, и показали, что в третьем триместре у беременных женщин с АГ и преэклампсией фильтрационная функция почек значительно ниже, чем у женщин без признаков преэклампсии. А. В. Alper и соавторы (2011) предложили свою формулу в определении СКФ у женщин с преэклампсией, в которой также учитывалась этническая принадлежность [40]. По мнению ученых, это даже более точная формула, чем формула СКД-EPI.

В последние годы при выдвижении гипотезы почечных повреждений при преэклампсии внимание исследователей смещается от дисфункции эндотелия сосудов клубочков к патофизиологии подоцитов [41]. Экспериментальные работы продемонстрировали, что при высоком риске развития преэклампсии уже на ранних сроках беременности наблюдается дисбаланс соотношения катепсин/цистатин С [42]. В нашем исследовании было найдено, что уже в первом триместре беременности высокий уровень цистатина С в крови коррелировал с риском развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. В исследовании S. Gong и соавторов (2013) было показано, что уровень сывороточного цистатина С может быть значимым показателем для оценки функции почек у женщин с тяжелой преэклампсией, как в дородовом, так и в послеродовом периодах [43]. При сравнении с другими биомаркерами, которые использовались для скрининга ранней оценки риска развития преэклампсии, уровень цистатина С имел высокую чувствительность и специфичность [44]. Поэтому в настоящее время планируются большие проспективные исследования, целью которых будет определение предсказательного значения цистатина С для риска развития преэклампсии.

Мнения об изменении ТКИМ при беременности и преэклампсии противоречивы. Ряд исследователей считают, что увеличение ТКИМ связано с ХАГ и не меняется у беременных с преэклампсией [45]. В нашем исследовании также не было получено отличий по ТКИМ между группой беременных с АГ и преэклампсией и без признаков преэклампсии. Другие авторы считают, что преэклампсия, как с ранним началом развития, так и с поздним началом развития, характеризуется увеличением ТКИМ и ее диаметра, а также артериальной жесткости [46]. В исследовании L. J. Yuan и соавторов (2014) было

аргументировано, что для оценки структурного ремоделирования артериальной стенки, которое значительно более выражено при преэклампсии, следует проводить трехмерное ультразвуковое исследование с целью определения не столько ТКИМ, сколько более точных маркеров, таких как масса артериальной стенки сонной артерии в определенном сегменте [47].

В ряде работ было определено, что более простым и надежным методом определения проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки является метод сфигмоплетизмографии, при проведении которого на ранних этапах гипертензивного синдрома и у беременных с преэклампсией значительно меняются скоростные характеристики тока крови в различных сегментах артериального русла [48]. В частности, увеличение индекса аугментации может быть ранним предиктором развития преэклампсии у беременных с АГ. В основе функциональных и структурных изменений артериальной стенки при преэклампсии предположительно лежит эндотелиальная дисфункция.

Непосредственное влияние на выраженность эндотелиальной дисфункции и артериальное ремоделирование оказывает дисбаланс эндогенного коллагенолиза, характеризующийся снижением концентраций и активности ММП и повышением этих показателей их ингибиторов, что приводит к увеличению отложения коллагена в межклеточном матриксе, жесткости артерий и риску фиброза. В нашем исследовании было определено, что по мере увеличения срока беременности при гипертензивном синдроме концентрация ММП-2 и ММП-9 снижалась более выражено при преэклампсии. Роль ММП-2 и ММП-9 в развитии эндотелиальной дисфункции, а в дальнейшем и преэклампсии у беременных женщин с АГ, была показана и в других обзорах и исследованиях [49, 50]. Более того, ММП-2 и ММП-9 могут быть использованы как ранние маркеры повреждения почек у женщин с преэклампсией, указывающие на то, что и в межклеточном матриксе клубочков дисбаланс коллагенолиза увеличивает риск гломерулосклероза [51]. Значение ММП было показано и в новой «белковой» теории развития преэклампсии, согласно которой ряд патологических белков (транстиретин, амилоид), которые были обнаружены в плаценте у женщин с преэклампсией, откладываются в тканях матери и плода, вызывая дегенеративные изменения [52].

Таким образом, несмотря на то, что преэклампсия на протяжении десятилетий признается частым и тяжелым осложнением беременности как для матери, так и для плода, как для краткосрочного,

так и долгосрочного прогноза, по-прежнему не хватает надежных ранних предикторов ее развития, а также точных критериев для оценки безопасности и эффективности методов ее лечения и предупреждения.

### Заключение

В проведенном исследовании частота гипертензивного синдрома среди беременных составила 28,3%. Из них у 49,2% регистрировалась ХАГ, у 50,8% — ГАГ. Динамика показателей офисного АД на протяжении всей беременности не позволяет прогнозировать риск развития преэклампсии, за исключением АД в родах. При проведении СМАД в 30 недель беременности на фоне гипертензивного синдрома более выраженный максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное ПАД, ИВ САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, высокая частота развития АГ категории «non-dipper» по ДАД коррелируют с риском развития преэклампсии. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ и снижение СКФ (СКД-ЕРІ) в третьем триместре у беременных в сочетании с АГ ассоциированы с увеличением частоты преэклампсии. Дополнительными ранними предикторами развития преэклампсии у беременных на фоне гипертензивного синдрома и сохраняющимися на протяжении всей беременности являются уровень цистатина С крови, увеличивающийся при высоком риске преэклампсии, и концентрация ММП-2 и ММП-9, снижение которой свидетельствует об увеличении жесткости артериальной стенки и высоком риске преэклампсии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Anthony J, Damasceno A, Ojji D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):104–110. doi: 10.5830/CVJA-2016-051
2. Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2011;365(5):439–446. doi:10.1056/NEJMcpr0804872
3. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2014;348: g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301
4. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115
5. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российский кардиологический журнал. 2013;4(102):1–40. [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. *Rossiyskiyi kardiologicheskiy zhurnal* = Russian Cardiology journal. 2013;4(102):1–40. In Russian].
6. Cusimano MC, Pudwell J, Roddy M, Cho CK, Smith GN. The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):438.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.001
7. Helou A, Walker S, Stewart K, Aust GJ. Management of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy: Could we do better? *N Z J Obstet Gynaecol*. 2016. doi: 10.1111/ajo.12499.
8. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147–158. doi: 10.1152/physiol.00043.2008
9. Savitz DA, Danilack VA, Elston B, Lipkind HS. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):41–44. doi: 10.1093/aje/kwu118
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–1938. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
11. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BW, Franx A et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2008;336(7653):1117–1120. doi: 10.1136/bmj.39540.522049.BE
12. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(5):573–579. doi: 10.1002/uog.15815
13. McCarthy FP, Kenny LC. The combination of maternal early pregnancy characteristics and current antenatal blood pressure measurement from 28 weeks' gestation improves the prediction of women at risk of developing pre-eclampsia. *Evid Based Med*. 2016;21(3):110–111. doi: 10.1136/ebmed-2015-110375
14. Sufirin S, Nessa A, Islam MT, Khatun AA, Husain MF, Khatun N et al. Blood Pressure in Third Trimester of Pregnancy. *Mymensingh Med J*. 2016;25(1):18–22. PMID:26931243
15. Smolensky MH, Ayala DE, Hermida RC. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as THE reference standard to confirm diagnosis of hypertension in adults: Recommendation of the 2015 U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF). *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1320–1322. doi: 10.3109/07420528.2015.1082106
16. Davis GK, Mackenzie C, Brown MA, Homer CS, Holt J, McHugh L, Mangos G. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):77–87. doi: 10.1080/10641950601147952
17. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(1):16–21. doi: 10.1111/1440-1681.12106
18. Rojo-Contreras W, Salazar-Páramo M, Parra-Carrillo JZ, Iñigo-Riesgo CA, Bonilla-Rosales I, Villa-Manzano AI et al. Circadian rhythm of blood pressure in patients with chronic hypertension and pregnancy. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(9):604–612. PMID:25412554
19. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Giannopoulou M, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Mertens PR et al. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and an abnormal circadian blood pressure rhythm. *Ren Fail*. 2014;36(7):1001–1007. doi: 10.3109/0886022X.2014.926216
20. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Dovas S, Giannopoulou M, Kiropoulos T, Zarogiannis S et al. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial

damage in preeclampsia. *Am J Nephrol.* 2008;28(3):424–430. doi:10.1159/000112807

21. Чулков В. С., Вереина Н. К., Синицын С. П., Долгущина В. Ф. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертонии. *Терапевт. архив.* 2014;86(12):15–19. [Chulkov VS, Vereina NK, Sinitsyn SP, Dolgushina VF. Estimation of central blood pressure and arterial stiffness in pregnant women with different forms of hypertension. *Ter Arkh.* 2014;86(12):15–19. In Russian].

22. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2016;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.

23. Tejera E, Areias MJ, Rodrigues AI, Nieto-Villar JM, Rebelo I. Blood pressure and heart rate variability complexity analysis in pregnant women with hypertension. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(1):91–106. doi: 10.3109/10641955.2010.544801

24. Voss A, Fischer C, Schroeder R. Coupling of heart rate and systolic blood pressure in hypertensive pregnancy. *Methods Inf Med.* 2014;53(4):286–290. doi: 10.3414/ME13-02-0045

25. Thadhani R, Ecker JL, Kettyle E, Sandler L, Frigoletto FD. Pulse pressure and risk of preeclampsia: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):515–520. PMID: 11275020.

26. Musa SM, Adam I, Lutfi MF. Heart rate variability and autonomic modulations in preeclampsia. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152704. doi: 10.1371/journal.pone.0152704

27. Чулков В. С., Синицын С. П., Вереина Н. К. Прогностическое значение центрального давления в аорте у беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2015;55(5):29–33. [Chulkov VS, Sinitsyn SP, Vereina NK. Prognostic value of central aortic pressure in pregnant women with hypertension. *Cardiology.* 2015;55(5):29–33. In Russian].

28. Cong J, Fan T, Yang X, Squires JW, Cheng G, Zhang L et al. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:6. doi: 10.1186/1476-7120-13-6

29. Cong J, Yang X, Zhang N, Shen J, Fan T, Zhang Z. Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(4):805–812. doi: 10.1007/s10554-015-0628-8

30. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG.* 2013;120(4):496–504. doi: 10.1111/1471-0528.12068

31. Dennis AT, Castro J, Carr C, Simmons S, Permezel M, Royle C. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia.* 2012;67(10):1105–1118. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07193.x

32. Dennis AT, Castro JM. Transthoracic echocardiography in women with treated severe pre-eclampsia. *Anaesthesia.* 2014;69(5):436–444. doi: 10.1111/anae.12623

33. Li H, Gu WR. Mirror syndrome associated with heart failure in a pregnant woman: a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16132–16136. PMID: PMC4659014

34. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(4):130–136. doi: 10.5830/CVJA-2013-023

35. Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, Rodseth RN, Dyer RA. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22(2):96–103. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.11.001

36. Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Chang CT, Lin SY et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *CMAJ.* 2013;185(3):207–213. doi: 10.1503/cmaj.120230

37. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

38. Zhuang X, Chen YY, Zhou Q, Lin JH. Qualitative Analysis of Diagnostic Value of 24-h Proteinuria for Preeclampsia. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(22):2998–3002. doi: 10.4103/0366-6999.168962

39. Yamada T, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Baba Y, Ohkuchi A, Yasuda S et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia — an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(9):1048–1054. doi: 10.1111/aogs.12915

40. Alper AB, Yi Y, Rahman M, Webber LS, Magee L, von Dadelszen P, Pridjian G et al. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. *Am J Perinatol.* 2011;28(6):425–430. doi: 10.1055/s-0030-1268712

41. Turner RJ, Bloemenkamp KW, Penning ME, Bruijn JA, Baelde HJ. From glomerular endothelium to podocyte pathobiology in preeclampsia: a paradigm shift. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(7):54. doi: 10.1007/s11906-015-0566-9

42. Thilaganathan B, Ralph E, Papageorghiou AT, Melchiorre K, Sheldon J. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod Sci.* 2009;16(8):788–793. doi: 10.1177/1933719109336618

43. Gong S, Cai Y, Su G. Value of serum cystatin C level in assessing renal damage in preeclamptic patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013;33(9):1386–1389. PMID:24067226

44. Kolialexi A, Gourgiotis D, Daskalakis G, Marmarinos A, Lykoudi A, Mavreli D et al. Validation of serum biomarkers derived from proteomic analysis for the early screening of preeclampsia. *Dis Markers.* 2015;2015:121848. doi: 10.1155/2015/121848

45. Mori T, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res.* 2014;37(2):145–150. doi: 10.1038/hr.2013.131

46. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijns B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):558.e1–558.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.030

47. Yuan LJ, Duan YY, Xue D, Cao TS, Zhou N. Ultrasound study of carotid and cardiac remodeling and cardiac-arterial coupling in normal pregnancy and preeclampsia: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:113. doi: 10.1186/1471-2393-14-113

48. Franz MB, Burgmann M, Neubauer A, Zeisler H, Sanani R, Gottsauner-Wolf M et al. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(8):960–966. doi: 10.1111/aogs.12145

49. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361–431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008

50. Zhu J, Zhong M, Pang Z, Yu Y. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of preeclampsia and fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2014;90(10):657–664. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.08.007

51. Wang Y, Gu Y, Loyd S, Jia X, Groome LJ. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women

with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(12): F1009–17. doi: 10.1152/ajprenal.00257.2015

52. Cheng SB, Nakashima A, Sharma S. Understanding pre-eclampsia using Alzheimer's etiology: an intriguing viewpoint. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):372–381. doi: 10.1111/aji.12446

#### **Информация об авторах**

Аксенова Анастасия Станиславовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России; e-mail: a-aksenovaa@mail.ru;

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России; e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Падруль Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России; e-mail: rector@psma.ru;

#### **Author information**

Anastasia S. Aksenova, MD, Post-Graduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner; e-mail: a-aksenovaa@mail.ru;

Natalya A. Kozioлова, MD, PhD, Doctor of Science, Professor, Head, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner; e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Michail M. Padrul, MD, PhD, Doctor of Science, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Vice-Rector for Clinical Work, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner; e-mail: rector@psma.ru.

## Маскированная артериальная гипертензия: актуальна ли проблема для больных ревматоидным артритом?

**Н. М. Никитина, Т. А. Романова, А. П. Ребров**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

**Контактная информация:**

Ребров Андрей Петрович,  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского Минздрава  
России, ул. Большая Казачья, д. 112,  
Саратов, Россия, 410012.  
E-mail: andrejrebrov@yandex.ru

*Статья поступила 01.08.16  
и принята к печати 21.08.16.*

### Резюме

Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) в популяции остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Существуют три основных метода диагностики АГ: офисное измерение артериального давления (АД) на приеме у врача, суточное и домашнее мониторирование АД. Согласно новым европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2013), наиболее точным для оценки индивидуального уровня АД считают метод суточного мониторирования АД (СМАД), благодаря которому выделяют несколько фенотипов АГ: нормотензию, АГ, гипертензию «белого халата», маскированную АГ (МАГ). Распространенность МАГ в популяции составляет в среднем от 13 до 24%, чаще МАГ ассоциирована с мужским полом, увеличением индекса массы тела, курением, стрессом, повышенным систолическим АД при офисном измерении, сахарным диабетом, гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка. Отмечена высокая распространенность МАГ при различных заболеваниях. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений сопоставим у больных со скрытой и манифестной АГ. Приведены данные литературы о распространенности МАГ у больных с коморбидными состояниями, в частности, с хронической болезнью почек (27,8–32,8% больных), сахарным диабетом (29,3% пациентов), ревматоидным артритом (РА) (10% больных). По собственным данным МАГ встречается у 28,3% больных РА, что делает данную проблему актуальной для этой категории больных. С учетом высокого кардиоваскулярного риска всем больным РА для раннего выявления АГ и оценки ее течения рекомендовано выполнение СМАД. Это позволит улучшить прогноз пациентов с РА и оптимизировать лечение.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, маскированная артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления

*Для цитирования:* Никитина Н. М., Романова Т. А., Ребров А. П. Маскированная артериальная гипертензия: актуальна ли проблема для больных ревматоидным артритом? Артериальная гипертензия. 2016;22(4):364–369. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-364-369.

---

---

## Masked hypertension: the relevance of the problem for patients with rheumatoid arthritis?

N. M. Nikitina, T. A. Romanova, A. P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russia

Corresponding author:

Andrej P. Rebrov,  
Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, 112 Bol'shaya Kazach'ya street, Saratov, 410012 Russia.  
E-mail: andrejrebrov@yandex.ru

Received 1 August 2016;  
accepted 21 August 2016.

---

---

### Abstract

High prevalence of arterial hypertension (HTN) in the population remains one of the most significant health and social problems. There are three main approaches for HTN diagnostics: office blood pressure (BP), 24-h ambulatory BP monitoring (ABPM) and home BP monitoring. The current European recommendations for the diagnosis and management of HTN (2013) state that 24-h ABPM is the most accurate for individual assessment and helps to distinguish the following BP phenotypes: sustained normotension, HTN, «white coat» hypertension, masked hypertension (MHT). The prevalence of MHT in the population averages from 13 to 24 %, it is associated with male sex, increased body mass index, smoking, stress, elevated office systolic BP, diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. The cardiovascular risk is comparable in patients with «masked» and primary HTN. The latent HTN is high prevalent in patients with comorbidities, in particular, in chronic kidney disease (27.8–32.8 %), diabetes mellitus (29.3 %), rheumatoid arthritis (RA) (10 %). In our study, MHT was found in 28.3 % of patients with RA, confirming the relevance of the topic. ABPM is recommended for early diagnosis of HTN in RA patients with high cardiovascular risk. This will allow to improve the prognosis of patients with RA and to optimize their treatment.

**Key words:** rheumatoid arthritis, masked arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure

*For citation: Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. Masked hypertension: the relevance of the problem for patients with rheumatoid arthritis? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):364–369. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-364-369.*

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Распространенность АГ в нашей стране составляет 39,3 % среди населения в целом (у респондентов без сердечно-сосудистых осложнений — 33,6 %), средний возраст больных — 57,9 года. Самая высокая распространенность АГ оказалась в Саратовской области — 51,6 % [1]. Высокая распространенность скрытых форм АГ у женщин зрелого возраста приводит к раннему бессимптомному поражению органов-мишеней, а, следовательно, и к высокому кардиоваскулярному риску [2].

Известно, что высокое нормальное артериальное давление (АД) коррелирует с более частым субклиническим поражением органов-мишеней по сравнению со стойкой нормотензией [3]. Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с высоким нормальным АД может свидетельствовать в пользу трансформации функциональных изменений сосудов в органические с последующим формированием АГ как самостоятельной нозологической формы [4, 5].

Основными методами диагностики АГ являются офисное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и домашнее мониторирование АД.

Преимущества офисного или клинического измерения АД, такие как доступность, простота и быстрота регистрации, возможность многократного безопасного использования, позволяли ему достаточно долго оставаться «золотым» стандартом неинвазивного измерения АД в клинических условиях. Однако на данный момент стали очевидны и ограничения этого метода: отсутствие данных о суточном колебании АД в зависимости от нагрузки, принимаемых препаратов, стресса, субъективный фактор при проведении манипуляции, феномен «эффекта белого халата». Согласно новым европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2013), наиболее точным в оценке индивидуального уровня АД считают метод длительного мониторинга, преимуществами которого являются повышенная точность, снижение субъективных ошибок и более высокая, чем у офисного метода, прогностическая значимость в отношении поражения органов-мишеней [6–9]. Альтернативой СМАД является выполнение его измерения по специальному протоколу самим пациентом дома и/или на работе. Самостоятельное измерение АД дважды в день в течение 5 дней не только помогает диагностировать АГ, но и, помимо всего прочего, повышает приверженность лечению и самоконтролю [10]. Согласно данным зарубежных авторов, частота совпадения показателей СМАД и домашнего мониторинга АД составляет около 50%. Оба метода дополняют друг друга [11].

Данные, полученные с помощью СМАД, позволяют не только оценить индивидуальные уровни систолического и диастолического АД, как в случае с домашним мониторингом, но и проанализировать его за отдельные периоды (интервал «белого халата», дневной, полуденный во время пребывания на работе, вечерний, ночной, ранний утренний), а также определить вариант его ночного снижения и величину утреннего подъема [12]. Амбулаторное мониторирование АД позволяет выявить пациентов с гипертензией «белого халата» и предотвратить гипердиагностику АГ, а также оценить эффективность и механизмы действия различных антигипертензивных препаратов [13].

Домашнее измерение АД, так же как и СМАД, является лучшим инструментом, чем однократное офисное измерение, для диагностики маскированной АГ (МАГ) (изолированная амбулаторная АГ, скрытая АГ) и гипертензии «белого халата» (изолированная клиническая АГ, офисная АГ) [10, 14].

Впервые скрытая МАГ (masked hypertension) была описана в работах Т. Pickering и соавторов в 2002 году [15], в Международных Рекомендациях МАГ упоминается в 2003 году [16]. В Российских

Рекомендациях 2010 и 2013 годов и Рекомендациях ESH/ESC 2013 года выделены специальные разделы, посвященные этой теме [17, 18].

Основным определением МАГ в настоящее время являются дневное амбулаторное АД  $\geq 135/85$  мм рт. ст. и/или среднесуточное амбулаторное АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст. при нормальном уровне клинического АД [19–21].

Распространенность МАГ в популяции составляет в среднем от 13 до 24% [22–24], в Российской Федерации по данным национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АГ — 12–15% [17], что подтверждается результатами обследования работающих женщин среднего возраста в Казани — 13,9% [25] и несколько меньше по сравнению с сопоставимой группой в Москве — 10,85% [26] и Саратове — 8,7% [27].

Определены предикторы развития МАГ в общей популяции. Метаанализ, включающий 86167 пациентов, определил около 60 предикторов развития МАГ. Чаще всего МАГ ассоциирована с мужским полом, повышением индекса массы тела, курением, психосоциальными факторами, такими как тревога, межличностный конфликт, стресс на работе [28], повышенным систолическим АД при офисном измерении [29], сахарным диабетом [22, 30], диастолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка, выявляемыми при эхокардиографии [26]. По данным Е. Ю. Кальчевой и соавторов (2015 год), при обследовании когорты из 108 женщин, занятых в сфере образования Казани, в возрасте 22–67 лет [46 (37; 51)], распространенность АГ составила 31,6%, гипертензии «белого халата» — 4,6%, МАГ — 13,9%. Проводились анкетирование, суточное или домашнее мониторирование АД, определение традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Среди больных МАГ чаще встречались лица, имеющие два и более факторов сердечно-сосудистого риска, преимущественно абдоминальное ожирение и нарушение липидного обмена, причем распределение по количеству факторов было сходно с группой пациенток с АГ ( $p < 0,05$ ) [25].

Актуальность ранней диагностики МАГ определяется тем, что риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с МАГ выше, чем у пациентов со стабильным нормальным АД [31, 32]. Этот факт может объясняться достаточно частой трансформацией скрытой гипертензии в устойчивую АГ (исследование PAMELA, Италия) [33]. У данной категории больных в течение 5–10 лет АГ развивается в 2–3 раза чаще, чем у пациентов с нормотензией [34]. В 1999 году впервые было описано поражение органов-мишеней при МАГ: показатели толщины

комплекса интима-медиа и индекса массы миокарда левого желудочка были сопоставимы с таковыми у пациентов с гипертензией [35]. В дальнейшем это подтвердилось в ряде исследований [29, 33, 36, 37], в том числе для скорости распространения пульсовой волны в аорте [38]. Этим объясняется сопоставимый у данных пациентов 10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий [27, 29, 39–41].

Частота выявления МАГ варьирует в зависимости от коморбидной патологии. Так, распространенность МАГ среди пациентов с сахарным диабетом составляет 29,3% [42], с заболеваниями почек — 27,8–32,8% [43, 44]. В отношении встречаемости МАГ у больных ревматоидным артритом (РА) данные немногочисленны. РА — наиболее распространенное воспалительное заболевание суставов. Женщины страдают РА в 2–3 раза чаще мужчин.

Одним из факторов, ухудшающих прогноз больных РА, является раннее развитие сердечно-сосудистой патологии, в частности АГ [45]. Известно, что системное воспаление и эндотелиальная дисфункция вносят дополнительный вклад в повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений при РА [46].

В исследовании АТТИСА, результаты которого были опубликованы в 2013 году, впервые изучался профиль амбулаторного мониторинга АД среди больных РА [47]. Распространенность АГ в группе женщин, больных РА, по данным анамнеза и клинического АД составила 44%, у 10% больных РА гипертензия была диагностирована при проведении СМАД, 29% пациентов с установленным диагнозом АГ не контролировали АД, а 9% больных имели резистентную АГ (неэффективность трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик) [47].

В 2013 году Европейское общество по изучению АГ предложило считать СМАД «золотым» стандартом диагностики всех лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [18]. С этих позиций проведение данного исследования больных РА становится оправданным, так как позволит выявить феномен МАГ и оптимизировать терапию пациентов.

По данным проведенного нами в 2014 году исследования, включающего 94 женщины с РА от 45 до 75 лет (средний возраст —  $58,29 \pm 7,2$  года; средняя продолжительность РА —  $10,6 \pm 9,2$  года) умеренной и высокой степени активности (по DAS 28), находившихся на обследовании в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница», АГ среди больных РА широко распространена — у 55 (58,5%) обследованных жен-

щин с РА диагностирована АГ. Средний возраст выявления АГ у больных РА —  $50,3 \pm 8,09$  года, средняя длительность АГ к моменту проведения исследования —  $8,11 \pm 7,3$  года. План обследования включал сбор анамнеза, анкетирование, СМАД, лабораторные и инструментальные методы обследования с целью выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями исключения были сахарный диабет, курение, имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы, другие воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата, прием глюкокортикостероидов более чем 7,5 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Среди пациентов с сочетанием АГ и РА у 3 (7,5%) больных выявлена резистентная АГ, 14 (36,8%) больных регулярно не контролировали уровень АД. При этом у 39 больных РА не было указаний на повышение АД в анамнезе, не выявлялась АГ и при трехкратном офисном измерении АД. Однако при выполнении СМАД повышение АД отмечено у 11 (28,2%) из них, что значительно выше по сравнению с сопоставимой группой женщин, больных РА, в исследовании АТТИСА.

Таким образом, МАГ выявлена почти у каждого четвертого больного с РА, что подтверждает высокую актуальность проблемы для этой категории больных.

Повышенная вариабельность ночного САД связана с дополнительным повышением на 51% риска развития сердечно-сосудистых событий [48]. В нашем исследовании у пациентов с установленной АГ и МАГ повышенная вариабельность АД встречалась в 60 и 63,12% случаев соответственно; у пациентов с РА без АГ — в 13% случаев. При изучении суточного ритма АД у больных РА в сочетании с АГ по данным СМАД у 31,5% пациентов установлено повышение уровня систолического АД в ночные часы, у 42,1% — отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы.

### Заключение

В результате анализа данных литературы становится очевидным интерес к раннему выявлению предикторов сердечно-сосудистой патологии. Широкое распространение инструментальных методов обследования, в частности СМАД, позволяет выявлять МАГ. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с МАГ и манифестной АГ сопоставим.

Отмечена высокая распространенность скрытой АГ при различных заболеваниях. С учетом высокого сердечно-сосудистого риска всем больным РА для раннего выявления АГ и оценки ее течения целесообразно выполнение СМАД.

Выявление МАГ у 28,2% больных с РА, по данным проведенного нами исследования, подтверждает актуальность данной проблемы у больных РА и делает раскрытие механизмов ее формирования актуальной междисциплинарной проблемой.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007. Проблемы женского здоровья. 2011;6(4):5–11. [Belenkov YN, Fomin IV, Badin YV, Polyakov DS, Mareev VYu, Ageev FT. Gender differences in the prevalence and treatment of hypertension in the European part of the Russian Federation: results of a study of the EPHOA-2007. Problemy zhenskogo zdorov'ya. 2011;6(4):5–11. In Russian].
2. Лямина Н. П., Наливаева А. В., Котельникова Е. В. Патогенетические аспекты и особенности вегетативной регуляции при маскированной артериальной гипертензии в женской популяции зрелого возраста. Фундаментальные исследования. 2015;1:1722–1729. [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Kotel'nikova EV. Pathogenetic aspects and vegetative control features in masked arterial hypertension in middle aged women population. Fundamental'nye issledovaniya. 2015;1:1722–1729.]
3. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens. 2007;20(3):338–341.
4. Крюков Е. В., Потехин Н. П., Фурсов А. Н., Чернецов В. А., Саркисов К. А., Макеева Т. Г., Захарова Е. Г. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий. Артериальная гипертензия. 2016;22(1):41–50. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, Tchernetsov VA, Sarkisov KA, Makeeva TG, Zakharova EG. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(1):41–50. In Russian].
5. Антропова О. В., Осипова И. В. Высокое нормальное артериальное давление: распространенность и прогностическое значение. Профилактическая медицина 2015;18(5):60–62. [Antropova OV, Osipova IV. High normal blood pressure: the prevalence and prognostic value. Profilakticheskaya medicina. 2015;18(5):60–62. In Russian].
6. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Grant FC et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomized parallel design controlled trial. Br Med J. 2011;342:d286. doi:10.1136/bmj.d286
7. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. Am J Hypertens. 2011;24(6):661–666.
8. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. Chronobiol Int. 2015;32(10):1329–1342.
9. Pierdominico SD, Cucurillo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an update meta-analysis. Am J Hypertens. 2011;24(1):52–58.
10. Barry P McGrath. Home monitoring of blood pressure. Aust Prescr. 2015;38(1):16–19.
11. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension. Circulation. 2001;104(12):1385–1392.
12. O'Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring: 24-hour blood pressure control as a therapeutic goal for improving cardiovascular prognosis. Medicographia. 2010;32:241–249.
13. O'Brien E. The value of 24-hour blood pressure monitoring to assess the efficacy of antihypertensive drug treatment. Hot Topics Hypertens. 2011;4:6–23.
14. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. A prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. Hypertens Res. 2015;38(1):1–7.
15. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked Hypertension. Hypertension. 2002;40(6):795–796.
16. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. J Hypertens. 2003;21(10):1779–1786.
17. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;(3):5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnostic and treatment of arterial hypertension (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation). Sistemnyye Gipertenzii. 2010;(3):5–26. In Russian].
18. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension. 2013;31(10):1281–1357.
19. Parati G, Stergion G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359–1366.
20. Горбунов В. М., Смирнова М. И. Как диагностировать скрытую артериальную гипертензию? Нижний Новгород. Деком. 2012:63. [Gorbunov VM, Smirnova MI. How to diagnose masked hypertension? Nizhnij Novgorod. Dekom. 2012:63. In Russian].
21. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. Hypertens Res. 2007;30(6):479–488.
22. Filipovský J. White-coat hypertension and masked hypertension. Vnitr Lek. 2015;61(5):401–5.
23. Trudel X, Brisson C, Larocque B, Milot A. Masked hypertension: different blood pressure measurement methodology and risk factors in a working population. J Hypertens. 2009;27(8):1560–1567.
24. Landsbergis PA, Travis A, Schnall PL. Working conditions and masked hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2013;20(2):69–76.
25. Кальчева Е. Ю., Ослопов В. Н., Захарова О. В. Распространенность артериальной гипертензии, гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии среди работающих женщин. Казанский медицинский журнал. 2012;5(93):826–829. [Kal'cheva EY, Oslopov VN, Zaharova OV. Prevalence of sustained arterial hypertension, white coat hypertension and masked hypertension among working women. Kazanskiy Medicinskiy Zhurnal. 2012;5(93):826–829. In Russian].
26. Смирнова М. И., Платонова Е. М., Бритов А. Н., Горбунов В. М., Деев А. Д., Кошляевская Я. Н. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертензии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии у работников промышленного пред-

- прияття по данным профилактического осмотра. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):481–487. [Smirnova MI, Platonova EM, Britov AN, Gorbunov VM, Deev AD, Koshelyaevskaya YaN. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(5):481–487. In Russian].
27. Лямина Н. П., Наливаева А. В., Малинова Л. И., Сенчихин В. Н. Клинико-лабораторные и прогностические особенности маскированной артериальной гипертензии у работающих женщин среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):93–99. [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Malinova LI, Senchikhin VN. Clinical, laboratory and prognostic features of masked hypertension in in midlife working women. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(1):93–99. In Russian].
28. Ogedegbe G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects. Blood Press Monit. 2010;15(2):90–92.
29. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. J Hypertens. 2008;26(9):1715–1725.
30. Sheppard JP, Fletcher B, Gill P, Martin U, Roberts N, McManus RJ. Predictors of the home-clinic blood pressure difference: a systematic review and meta-analysis. Am J Hypertens. 2016;29(5):614–25. doi: 10.1093/ajh/hpv157
31. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):508–15.
32. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2015;66(20):2159–69. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007
33. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. Hypertension. 2009;54(2):226–232.
34. Viera AJ, Daichi Shimbo. Ambulatory blood pressure phenotypes and the risk for hypertension. Prevention of hypertension: public health. 2014;16(10):481.
35. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. Ann Intern Med. 1999;131(8):564–572.
36. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. J Hypertens. 2009;27(8):1672–1678.
37. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. Current Hypertens Rep. 2010;12(5):349–355.
38. Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Shimada K, Kario K. et al. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. Am J Hypertens. 2007;20(4):385–391.
39. Platonova EV, Deev AD, Gorbunov VM, Alecsandry AL, Balanova YA. Home blood pressure measurements in elderly patients: prevalence and predictors of isolated office and ambulatory hypertension. J Hypertens. 2009;27(4):411.
40. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(11):2193–2198.
41. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta-analysis. Am J Hypertens. 2011;24(1):52–58.
42. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. Hypertension. 2013;61(5):964–71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00289
43. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(4):642–52. doi: 10.2215/CJN.0853081
44. Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Masked uncontrolled hypertension in CKD. J Am Soc Nephrol. 2016;27(3):924–32. doi: 10.1681/ASN.2015030243
45. Ребров А. П., Никитина Н. М., Гайдукова И. З. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазическом и ревматоидном артрите. Тер. арх. 2011;83(5):20–24. [Rebrov AP, Nikitina NM, Gaidukova IZ. The risk factors for cardiovascular disease in psoriatic and rheumatoid arthritis. Terapevticheskii arkhiv. 2011;83(5):20–4. In Russian].
46. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. Yonsei Med J. 2012;53(2):258–261.
47. Protogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E., Argyris AA, Arida K, Konstantonis GD et al. Arterial hypertension assessed “out-of-office” in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated “white coat” phenomenon. Arthritis Res Ther. 2013;15(5): R142.
48. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F et al. Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals (summary). Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). Clin Investig Arterioscler. 2013;25(2):74–82.

#### Информация об авторах

Никитина Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, e-mail: nikina02@yandex.ru;

Романова Татьяна Александровна — аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, e-mail: tatyana\_sherbakova@list.ru;

Ребров Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, e-mail: andrejrebrov@yandex.ru.

#### Author information

Natal'ya M. Nikitina, Faculty, Professor, Department of Hospital Therapy, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, e-mail: nikina02@yandex.ru;

Tat'yana A. Romanova, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, e-mail: tatyana\_sherbakova@list.ru;

Andrej P. Rebrov, Professor, Department of Hospital Therapy, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, e-mail: andrejrebrov@yandex.ru

## Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности

А. В. Фендрикова, В. В. Скибицкий, Е. С. Гаркуша

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

### Контактная информация:

Фендрикова Александра Вадимовна,  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава  
России, ул. Седина, д. 4, Краснодар,  
Россия, 350063.  
E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Статья поступила в редакцию  
01.08.16 и принята к печати 31.08.16.

### Резюме

**Цель исследования** — оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии, включающей прямой ингибитор ренина алискирен, при рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ) и абдоминальном ожирении (АО) в зависимости от пола и солечувствительности пациентов. **Материалы и методы.** В исследование включен 161 пациент с РАГ и АО, из них 78 (48,4%) мужчин и 83 (51,6%) женщины. Всем пациентам исходно и через 48 недель терапии проводились общеклиническое и антропометрическое исследование, электрокардиография, а также суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (ООО «Петр Телегин» BPLab Vasotens, Россия). При включении в исследование проводилась проба В. И. Харченко, на основании которой все больные были распределены в 4 группы: группа 1 м (n = 38) и 1 ж (n = 42) — «солечувствительные» мужчины и женщины, группа 2 м (n = 40) и 2 ж (n = 41) — «солерезистентные» мужчины и женщины. Все пациенты получали комбинированную терапию: эналаприл (ренитек 20 мг/сутки, MSD, Швейцария), амлодипин (нормодипин 10 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия), гидрохлортиазид (гипотиазид 12,5 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия) и прямой ингибитор ренина алискирен (расилез 150 мг/сутки, Novartis, Швейцария). Через 3 недели наблюдения при недостаточной эффективности терапии дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки с последующей оценкой эффективности еще через 3 недели. Результаты исследования обработаны с использованием методов непараметрической статистики (Statistica 6.1, StatSoft Inc, США). **Результаты.** Через 6 недель применения четырехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей алискирен в суточной дозе 150/300 мг, среди солечувствительных больных целевой уровень (ЦУ) артериального давления (АД) был зафиксирован у 31 (81,6%) мужчины и 32 (76%) женщин, а среди солерезистентных — у 31 (77,5%) мужчины и 39 (95,1%) женщин. Достижение ЦУ АД чаще отмечалось в группе солерезистентных женщин по сравнению с солерезистентными мужчинами ( $p = 0,02$ ) и солечувствительными женщинами ( $p = 0,01$ ). Во всех группах больных отмечалось статистически значимое снижение офисных значений систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также частоты сердечных сокращений. Независимо от солечувствительности и пола через 48 недель лечения отмечалась положительная динамика всех показателей

СМАД. Однако в группах солечувствительных мужчин и женщин степень изменения параметров СМАД в динамике оказалась сопоставимой, тогда как у солерезистентных женщин регистрировались статистически значимо более выраженные в сравнении с солерезистентными мужчинами позитивные изменения среднесуточных и дневных значений САД и ДАД, индекса времени и вариабельности САД и ДАД днем, а также времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД. В группах солечувствительных больных нормализация типа суточной кривой через 48 недель терапии определялась у сопоставимого количества пациентов — у 17 (54,8%) из 31 мужчины и 17 (53,1%) из 32 женщин. При наличии солерезистентности нормализация суточной кривой (тип «dipper») на фоне лечения регистрировалась чаще у женщин по сравнению с мужчинами: в 51,3 и 35,5% случаев соответственно ( $p = 0,048$ ). **Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали значимую эффективность алискирена в составе комбинированной антигипертензивной терапии как у мужчин, так и женщин с РАГ и АО независимо от солечувствительности. В то же время у солечувствительных пациентов антигипертензивные эффекты алискирена оказались сопоставимыми независимо от пола, тогда как у солерезистентных более значимые результаты были получены именно у женщин в сравнении с мужчинами.

**Ключевые слова:** рефрактерная артериальная гипертензия, солечувствительность, суточный профиль артериального давления, абдоминальное ожирение, алискирен

*Для цитирования:* Фендрикова А. В., Скибицкий В. В., Гаркуша Е. С. Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):370–381. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381.

---



---

## Gender differences in antihypertensive efficiency of combination pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity

A. V. Fendrikova, V. V. Skibitsky, E. S. Garkusha

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Corresponding author:**

Alexandra V. Fendrikova,  
Kuban State Medical University,  
4 Sedina street, Krasnodar,  
350063 Russia.  
E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Received 1 August 2016;  
accepted 31 August 2016.

---



---

### Abstract

**Objective.** To estimate the effectiveness of combination antihypertensive therapy, including the direct renin inhibitor aliskiren, in resistant hypertension (RHTN) and abdominal obesity (AO) according to gender and salt sensitivity. **Design and methods.** The study included 161 patients with RHTN and AO, 78 (48.4%) men and 83 (51.6%) women. All patients at baseline and after 48 weeks of therapy as well as clinical and anthropometric study, electrocardiography and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) («Petr Telegin» BPLab Vasotens, Russia). Based on the V.I. Kharchenko's test, all patients were divided into 4 groups: group 1 m (n = 38) and 1 w (n = 42) — «salt sensitive» men and women, and group 2 m (n = 40) and 2 w (n = 41) — «salt resistant» men and women. All patients received combination therapy: enalapril (renitek 20 mg/day, MSD, Switzerland),

amlodipine (normodipin 10 mg/day, Gedeon Richter, Hungary), hydrochlorothiazide (hydrochlorothiazide 12.5 mg/day, Gedeon Richter, Hungary) and direct renin inhibitor aliskiren (rasilez 150 mg/day, Novartis, Switzerland). After 3 weeks, aliskiren dose was increased up to 300 mg/day in case of low efficiency, followed by the repeated evaluation 3 weeks later. The data were processed using nonparametric statistics (Statistica 6.1, StatSoft Inc, USA). **Results.** After 6 weeks of antihypertensive therapy including aliskiren (daily dose of 150/300 mg), target blood pressure (BP) < 140/90 mm Hg was detected in 31 (81.6%) men and 32 (76%) women in salt sensitive group, and in 31 (77.5%) men and 39 (95.1%) women in salt resistant group. Target BP < 140/90 mm Hg was registered more frequently among salt resistant women compared to salt resistant men ( $p = 0.02$ ) and salt sensitive women ( $p = 0.01$ ). All treatment groups showed a significant decrease in office systolic (SBP) and diastolic BP (DBP), and heart rate. Regardless of salt sensitivity and gender, there was a significant positive changes of ABPM indicators after 48 weeks of treatment. However, in salt sensitive men and women, the change in ABPM parameters was comparable, while salt resistant women showed more marked changes in comparison with salt resistant men positive, including changes in 24-mean and daily values of SBP and DBP, SBP and DBP time index and variability during the day, as well as the time and the speed of morning surge in SBP and DBP. After 48 weeks of therapy, «dipper» BP profile was found in 17 (54.8%) of 31 men and 17 (53.1%) of 32 women in the salt sensitive group. In salt resistance group, «dipper» type was more prevalent among women than among men (51.3 and 35.5%, respectively,  $p = 0.048$ ). **Conclusions.** Results of the study demonstrated a significant efficiency of aliskiren as part of combination antihypertensive therapy in both men and women with RHTN and AO regardless of salt sensitivity. At the same time, in salt sensitive men and women antihypertensive effects of aliskiren were comparable regardless of gender, whereas among salt resistant patients women showed higher benefit compared to men.

**Key words:** resistant hypertension, salt sensitive, circadian blood pressure profile, abdominal obesity, aliskiren

*For citation: Fendrikova AV, Skibitsky VV, Garkusha ES. Gender differences in antihypertensive efficiency of combination pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):370–381. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381.*

## Введение

Результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют, что приблизительно у 9–17,5% пациентов имеет место рефрактерная (резистентная) артериальная гипертензия (РАГ), то есть прием трех и более антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, в том числе диуретика, не позволяет адекватно контролировать артериальное давление (АД) [1, 2, 3]. В ряде клинических исследований количество больных с РАГ достигало 20–30% [4, 5]. Следовательно, устойчивость к антигипертензивной терапии — явление нередкое и, как хорошо известно, способствует быстрому и раннему развитию поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений [6, 7, 8]. Достаточно часто РАГ ассоциирована с наличием ожирения и, в частности, его абдоминальной формы. Так, по данным Российского регистра неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА — ПРИМА, у 61% больных с РАГ был диагностирован метаболический синдром, ключевым компонентом которого, как известно, является абдоминальное ожирение (АО) [9]. Эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют, что наличие АО может обуславливать резистентность артериальной гипертензии (АГ) к терапии, особенно

у женщин. В то же время, помимо АО, существует целый ряд важных механизмов поддержания высокого АД при РАГ, один из которых — неадекватная чувствительность к солевой нагрузке, которая также часто имеет место в популяции женщин, особенно перименопаузального возраста [10]. В зависимости от реакции АД на количество потребляемого натрия хлорида выделяют «солечувствительных» и «солерезистентных» пациентов с АГ. Важно, что наличие чувствительности к солевой нагрузке может определять более частое развитие сердечно-сосудистых осложнений в отличие от категории солерезистентных больных [11].

Вместе с тем предполагается, что эффективность разных групп антигипертензивных препаратов у солечувствительных и солерезистентных пациентов может различаться. Более того, остается открытым вопрос возможности применения различных блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в зависимости от солечувствительности больных АГ. Практически не исследованы и возможные особенности эффективности одного из блокаторов РААС алискирена в составе комбинированной терапии у мужчин и женщин с РАГ и АО.

В этой связи **целью** нашего исследования явилась оценка эффективности комбинированной

антигипертензивной терапии, включающей прямой ингибитор ренина алискирен, при РАГ и АО в зависимости от пола и солечувствительности пациентов.

### Материалы и методы

В исследование был включен 161 пациент с РАГ, из них 78 (48,4%) мужчин и 83 (51,6%) женщины.

Критериями включения являлись:

- АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст. на фоне приема трех антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, включая диуретик [3, 12, 13];
- наличие АО: окружность талии  $\geq$  94 см у мужчин и  $\geq$  80 см у женщин [3];
- индекс массы тела  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup>;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: контролируемая АГ; псевдорезистентная гипертензия; вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК; тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе переносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов кальция (АК),  $\beta$ -адреноблокаторов, диуретиков.

Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенографии и другое).

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 48 недель терапии проводились общеклиническое и антропометрическое исследование, электрокардиография, а также суточное мониторирование АД (СМАД) (ООО «Петр Телегин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 минут в дневные и 50 минут в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени АГ, величину и скорость утреннего подъема АД, суточный индекс (СИ). С учетом величины СИ выделялись 4 типа суточных кривых АД: «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «night-

reaker» [14]. При включении в исследование после проведения СМАД на фоне предшествующей (недостаточно эффективной) трехкомпонентной терапии, включавшей иАПФ, диуретик и АК, у пациентов определяли наличие солечувствительности на основании пробы В. И. Харченко: утром натощак после 7-дневного периода низкосолевой диеты (содержание поваренной соли до 2 г и ограничение жидкости до 1,5 л в сутки) проводилась однократная пероральная солевая нагрузка из расчета 0,22 г/кг хлорида натрия, разведенного в 150 мл дистиллированной воды (в день проведения солевой нагрузки свободный водный режим) [15]. На фоне нагрузки повторно проводили СМАД и в случае повышения среднесуточных значений САД и/или ДАД на 5 мм рт. ст. и выше пациенты расценивались как солечувствительные [16].

Таким образом, на основании пробы все больные были распределены на 4 основные группы в зависимости от половых различий и солечувствительности:

- группа 1 м (n = 38) — «солечувствительные» мужчины;
- группа 1 ж (n = 42) — «солечувствительные» женщины;
- группа 2 м (n = 40) — «солерезистентные» мужчины;
- группа 2 ж (n = 41) — «солерезистентные» женщины.

После оценки солечувствительности всем пациентам назначалась комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая иАПФ эналаприл (ренитек 20 мг/сутки, MSD, Швейцария), дигидропиридиновый АК амлодипин (нормодипин 10 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия), тиазидный диуретик гидрохлортиазид (гипотиазид 12,5 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия) и прямой ингибитор ренина алискирен (расилез 150 мг/сутки, Novartis, Швейцария).

Через 3 недели наблюдения при недостаточной эффективности терапии дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки с последующей промежуточной оценкой эффективности еще через 3 недели. В случае отсутствия достижения ЦУ АД через 6 недель от начала наблюдения проводилась коррекция терапии (добавление пятого антигипертензивного препарата), и эти пациенты исключались из дальнейшей оценки эффективности проводимого лечения.

Безопасность терапии оценивали на основании результатов определения уровня креатинина сыворотки крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, уровней калия и натрия сыворотки крови.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным — построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия  $\chi^2$  в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты**

На момент включения в исследование пациенты сформированных групп не различались между собой по основным анамнестическим, антропометрическим и клиническим параметрам (табл. 1). Исключение составил возраст женщин с РАГ — солечувствительные пациентки оказались старше солерезистентных.

Применение четырехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей алискирен, обеспечивало достижение целевых значений АД у большинства пациентов независимо от соле-

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Показатель	Солечувствительные Группа 1		Солерезистентные Группа 2	
	Мужчины n = 38	Женщины n = 42	Мужчины n = 40	Женщины n = 41
Возраст, годы	63 (58–67)	65 (62–67)	63 (60–67)	62 (57–65)*
Длительность АГ, годы	13 (8–16)	11 (9–14)	9 (6–14)	11 (8–14)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 (31,1–35,1)	33,1 (31,8–34,9)	31,6 (30,9–34,7)	32,9 (31,3–35,1)
Офисное САД, мм рт. ст.	164,5 (160–166)	167 (160–174)	162 (158–166)	163 (160–168)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	98,5 (97–102)	100 (97–105)	97,5 (96–100)	99 (97–105)
ЧСС, уд/мин	84 (82–87)	86 (83–92)	81 (79–86)	83 (80–89)

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; \*  $p = 0,008$  — значимость различий возраста солечувствительных и солерезистентных женщин с рефрактерной артериальной гипертензией.

Таблица 2

**ДИНАМИКА ОФИСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель	До начала лечения	Через 48 недель
Солечувствительные мужчины		
САД, мм рт. ст.	164,5 (160–166)	132 (130–135)*
ДАД, мм рт. ст.	98,5 (97–102)	80 (75–81)*
ЧСС, уд/мин	84 (82–87)	73 (71–81)**
Солечувствительные женщины		
САД, мм рт. ст.	167 (160–174)	131 (130–135)*
ДАД, мм рт. ст.	100 (97–105)	82 (78–84)*
ЧСС, уд/мин	86 (83–92)	75 (70–79)**
Солерезистентные мужчины		
САД, мм рт. ст.	162 (158–166)	134 (130–137) *
ДАД, мм рт. ст.	97,5 (96–100)	81 (78–82) *
ЧСС, уд/мин	81 (79–86)	70 (68–77) **
Солерезистентные женщины		
САД, мм рт. ст.	163 (160–168)	132 (130–138) *
ДАД, мм рт. ст.	99 (97–105)	79 (77–85) *
ЧСС, уд/мин	83 (80–89)	71 (69–80) **

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; \* —  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,05$  — значимость различий между показателями до и через 48 недель терапии.

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, НА ФОНЕ ТЕРАПИИ**

Группы пациен- тов	Группа 1 м (мужчины, n = 31)			Группа 1 ж (женщины, n = 32)			pΔ1 <sub>м-ж</sub>
	До начала лечения	Через 48 недель	Δ1 <sub>м</sub> %	До начала лечения	Через 48 недель	Δ1 <sub>ж</sub> %	
САД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт. ст.	164 (158–168)	127,5 (126–132)	–22,2*	164 (162–168)	128 (126–128)	–22,0*	нз
ДАД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт. ст.	94 (93,5–96)	82 (79–84)	–12,5*	95 (94–96)	83 (81–84)	–13,7*	нз
САД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	173 (164–177)	135 (132–136,5)	–21,8*	172 (168–174)	134 (133–135)	–21,2*	нз
ДАД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	98 (96–99,5)	85 (83–86)	–12,5*	98 (96–100)	86 (84,5–86)	–13,4*	нз
САД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	148 (138–149)	121 (118,5–122)	–17,9*	148 (142–156)	121 (117,5–122)	–21,6*	нз
ДАД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	88,5 (86–92,5)	72 (68–73)	–20,9*	92 (88–93)	71,5 (66,5–74)	–22,6*	нз
ИВ САД <sub>д.</sub> , %	54 (52–56)	19 (18–20)	–64,2*	53 (52–56)	19 (18,5–21)	–63,5*	нз
ИВ САД <sub>н.</sub> , %	66 (58–68)	32 (29–34)	–51,1*	68 (56–71)	34 (26–33)	–49,8*	нз
ИВ ДАД <sub>д.</sub> , %	36 (34–37)	17 (16–18)	–52,8*	36 (35–37)	18 (17–19)	–51,4*	нз
ИВ ДАД <sub>н.</sub> , %	41 (38–44)	21 (18–23)	–47,7*	46 (39–49)	25 (20–28)	–45,4*	нз
Вар САД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	28 (27–29)	12 (12–13)	–56,3*	28 (27–29)	13 (12–13,5)	–54,4*	нз
Вар САД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	21 (19–22)	13 (11–16)	–37,3*	22 (19–24)	12 (11–15)	–40,4*	нз
Вар ДАД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	22 (22–23)	10 (10–12)	–52,4*	24 (22–25)	11 (10–12)	–54,2*	нз
Вар ДАД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	18 (16–19)	11 (10–13)	–36,9*	17 (16–20)	11 (10–14)	–35,6*	нз
ВУП САД, мм рт. ст.	46 (32–56)	31 (30–36)	–30,6*	48 (35–54)	33 (29–37)	–31,1*	нз
ВУП ДАД, мм рт. ст.	32 (24–35)	23 (21–25)	–28,0*	31 (23–36)	23 (20–26)	–24,9*	нз
СУП САД, мм рт. ст./ч	30 (27–31)	15 (14–22)	–43,3*	32 (30–32)	16 (15–17)	–46,2*	нз
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	21 (17–24)	12 (11–21)	–34,9*	23 (22–25)	14 (12–19)	–36,2*	нз

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; Δ1<sub>м</sub> % — разница (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 1 м; Δ1<sub>ж</sub> % — разница (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 1 ж; \* — p < 0,0001 — значимость различий между показателями до и через 48 недель лечения; pΔ1<sub>м-ж</sub> — значимость различий степени изменения показателей суточного мониторинга артериального давления через 48 недель лечения в группах 1 м и 1 ж; нз — нет значимых различий.

чувствительности и пола. Через 3 недели лечения среди солечувствительных больных ЦУ АД были зафиксированы у 18 (47,4%) мужчин и 16 (38,1%) женщин, а среди солерезистентных — у 21 (52,5%) мужчины и 17 (41,5%) женщин. Еще через 3 недели наблюдения, на фоне удвоения дозы алискирена оставшимся пациентам, значение АД < 140/90 мм рт. ст. было зарегистрировано у 31 (81,6%) из 38 солечувствительных мужчин, 32 (76%) из 42 солечувствительных женщин. В то же время при солерезистентности у 39 (95,1%) из 41 женщин удалось достичь ЦУ АД, что оказалось значимо больше, чем среди солерезистентных мужчин (31 (77,5%) из 40,  $p = 0,02$ ) и солечувствительных женщин ( $p = 0,01$ ).

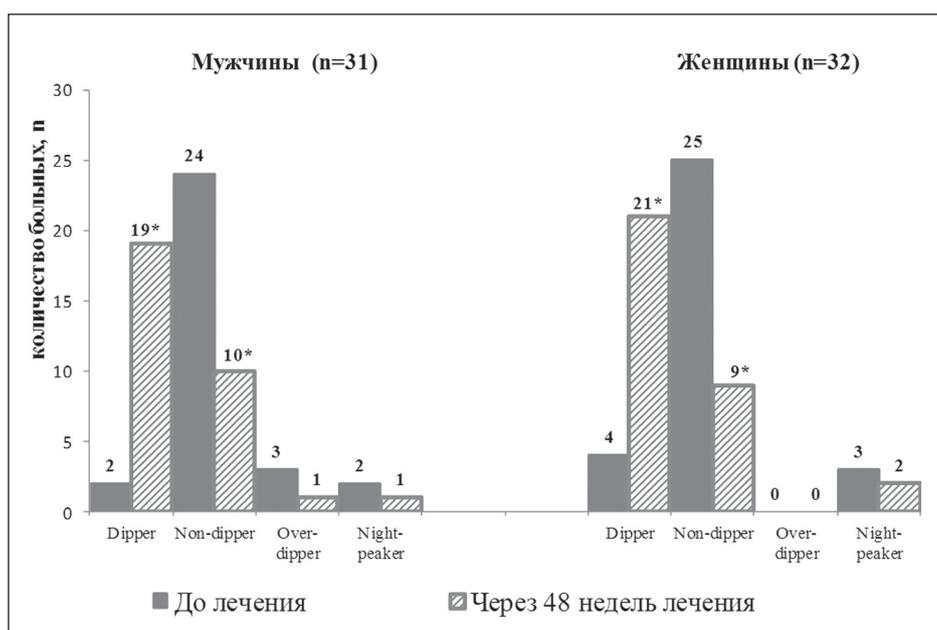
Во всех группах больных отмечалось статистически значимое снижение офисных значений САД и ДАД, а также частоты сердечных сокращений (табл. 2). Вместе с тем существенных различий динамики данных показателей между группами не зарегистрировано.

В этой связи важно было оценить результаты СМАД у мужчин и женщин с РАГ и различной солечувствительностью на фоне применения четырехкомпонентной терапии, включающей алискирен. Как в группе солечувствительных, так и солерезистентных пациентов независимо от пола через 48 недель лечения отмечалась положительная динамика всех показателей СМАД (табл. 3, 4).

В то же время в группах солечувствительных мужчин и женщин степень изменения параметров СМАД в динамике оказалась сопоставимой (табл. 3), тогда как у солерезистентных женщин комбинированная фармакотерапия, включающая алискирен, обеспечивала статистически значимо более выраженные в сравнении с солерезистентными мужчинами позитивные изменения среднесуточных и дневных значений САД и ДАД, индекса времени и вариабельности САД и ДАД днем, а также времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД (табл. 4).

Вполне закономерно, что благоприятная динамика показателей СМАД сопровождалась нормализацией суточного профиля АД и уменьшением числа больных с патологическими типами суточных кривых АД через 48 недель наблюдения. Следует отметить, что независимо от солечувствительности и пола имело место увеличение количества пациентов с оптимальным профилем «dipper» и уменьшение — с прогностически неблагоприятным профилем «non-dipper» (рис. 1, 2). Важно, что в группах солечувствительных больных данные изменения оказались сопоставимыми: нормализация типа суточной кривой через 48 недель терапии регистрировалась у 17 (54,8%) из 31 мужчины и 17 (53,1%) из 32 женщины, а количество пациентов с профилем «non-dipper» уменьшилось соответственно на 45,2 и 50% (рис. 1).

**Рисунок 1. Количество солечувствительных мужчин и женщин, достигших целевого уровня артериального давления, с различными типами суточного профиля артериального давления до и через 48 недель лечения**



**Примечание:** \* —  $p < 0,001$  — значимость различий регистрации профиля «dipper» и «non-dipper» до и через 48 недель терапии.

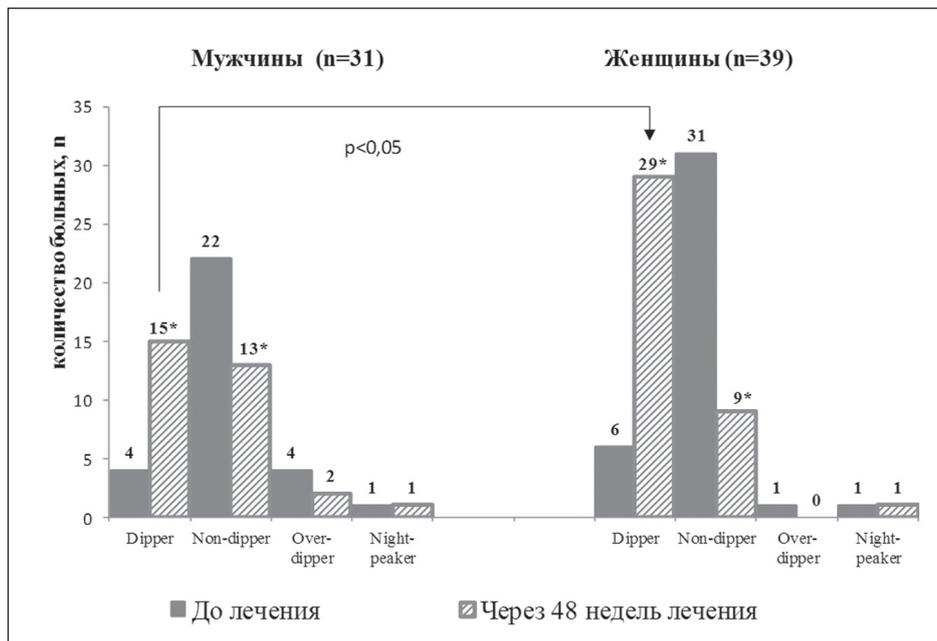
Таблица 4

**ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ СОЛЕРЕЗИСТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, НА ФОНЕ ТЕРАПИИ**

Группы пациентов	Группа 2 м (мужчины, n = 31)			Группа 2 ж (женщины, n = 39)			pΔ2 <sub>м-ж</sub>
	До начала лечения	Через 48 недель	Δ2 <sub>м</sub> %	До начала лечения	Через 48 недель	Δ2 <sub>ж</sub> %	
САД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт. ст.	163 (160–167)	133 (130–134)	-18,9*	165 (160–168)	131 (127–133)	-20,6*	< 0,05
ДАД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт. ст.	95 (93–96)	81 (79–83)	-13,9*	94 (94–97)	79 (76–81)	-17,2*	< 0,05
САД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	168 (164–172)	135 (134–135)	-19,8*	171 (166–177)	133 (131–135)	-22,6*	< 0,05
ДАД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	98 (96–99)	84 (79–83)	-13,8*	97 (96–100)	82 (80–83)	-18,0*	< 0,05
САД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	148 (141–150)	127 (123–129)	-14,6*	147 (141–149)	126 (122–129)	-15,5*	нз
ДАД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	89,5 (86–92)	76 (71–79)	-16,3*	91 (88–94)	72 (70–78)	-19,3*	нз
ИВ САД <sub>д.</sub> , %	53 (51–56)	33 (24–38)	-42,1*	54 (52–57)	23 (22–30)	-54,9*	< 0,05
ИВ САД <sub>н.</sub> , %	48 (44–56)	34 (30–38)	-27,4*	52 (48–61)	32 (27–37)	-32,8*	нз
ИВ ДАД <sub>д.</sub> , %	35 (33–36)	25 (22–26)	-31,3*	35 (34–37)	22 (20–23)	-38,2*	< 0,05
ИВ ДАД <sub>н.</sub> , %	31 (27–40)	25 (19–29)	-18,5*	36 (30–43)	28 (23–29)	-20,2*	нз
Вар САД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	29 (27–30)	15 (14–16)	-43,7*	28 (27–30)	13 (12–15)	-48,2*	нз
Вар САД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	25 (20–29)	19 (16–21)	-23,8*	23 (19–26)	11 (9–13)	-51,2*	< 0,05
Вар ДАД <sub>д.</sub> , мм рт. ст.	23 (22–24)	12 (11–13)	-47,8*	23 (22–26)	11 (10–12)	-54,3*	< 0,05
Вар ДАД <sub>н.</sub> , мм рт. ст.	16 (13–17)	11 (10–13)	-30,1*	18 (17–21)	10 (9–14)	-43,4*	< 0,05
ВУП САД, мм рт. ст.	48 (39–57)	36 (29–38)	-24,7*	49 (45–55)	31 (28–39)	-36,7*	< 0,05
ВУП ДАД, мм рт. ст.	36 (29–38)	28 (26–33)	-21,2*	34 (28–37)	22 (19–25)	-34,3*	< 0,05
СУП САД, мм рт. ст./ч	27 (24–32)	19 (15–24)	-28,6*	31 (29–35)	12 (10–14)	-59,8*	< 0,05
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	19 (16–22)	12 (10–16)	-35,1*	20 (18–24)	10 (9–13)	-48,1*	< 0,05

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; Δ2<sub>м</sub> % — различие (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 2 м; Δ2<sub>ж</sub> % — различие (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 2 ж; \* — p < 0,0001 — значимость различий между показателями до и через 48 недель лечения; pΔ2<sub>м-ж</sub> — значимость различий степени изменения показателей суточного мониторинга артериального давления через 48 недель лечения в группах 2 м и 2 ж; нз — нет значимых различий.

**Рисунок 2. Количество солерезистентных мужчин и женщин, достигших целевого уровня артериального давления, с различными типами суточного профиля артериального давления до и через 48 недель лечения**



**Примечание:** \* —  $p < 0,01$  — значимость различий регистрации профиля «dipper» и «non-dipper» до и через 48 недель терапии.

Таблица 5

**ДИНАМИКА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, УРОВНЕЙ КАЛИЯ И НАТРИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ГРУППАХ СОЛЕЧУВСТВУЮЩИХ И СОЛЕРЕЗИСТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ**

Группы пациентов	Солечувствительные пациенты					
	Группа 1 м (мужчины, n = 31)			Группа 1 ж (женщины, n = 32)		
Показатель	До начала лечения	Через 48 недель	p	До начала лечения	Через 48 недель	p
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62 (58–64)	83 (73–93,5)	0,00004	61 (55–64)	77 (72–92)	0,00001
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,8 (4,55–4,9)	4,65 (4,3–4,9)	0,199	4,75 (4,6–4,9)	4,7 (4,4–4,8)	0,09
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	142,5 (141,8–143)	142,3 (141–142,5)	0,06	142,6 (141,6–144)	142,4 (141,5–144)	0,64
Группы пациентов	Солерезистентные пациенты					
	Группа 2 м (мужчины, n = 31)			Группа 2 ж (женщины, n = 39)		
Показатель	До начала лечения	Через 48 недель	p	До начала лечения	Через 48 недель	p
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	63 (60–73)	85,5 (76–98)	0,00002	62 (55–64)	87 (74–96)	0,00001
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,8 (4,6–4,9)	4,7 (4,3–4,9)	0,27	4,7 (4,4–4,9)	4,6 (4,2–4,8)	0,08
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	142,4 (141,8–143)	142,1 (141–143,7)	0,86	142 (141–142,6)	142,3 (140,5–144)	0,45

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p — значимость различий между показателями до и через 48 недель лечения.

Несколько иными оказались результаты сопоставления влияния терапии на суточный профиль АД в группах солерезистентных больных. Так, нормализация варианта суточной кривой (тип «dipper») на фоне лечения регистрировалась чаще у солерезистентных женщин по сравнению с мужчинами: в 51,3 и 35,5% случаев соответственно ( $p = 0,048$ ) (рис. 2).

Важно, что на фоне комбинированной фармакотерапии ни в одной из групп пациентов значимые нежелательные явления не регистрировались. В группе солерезистентных больных у 2 пациенток в начале лечения регистрировалась слабость, однако данные симптомы в дальнейшем нивелировались и не потребовали отмены терапии. В течение периода наблюдения у пациентов не наблюдалось значимых и требующих коррекции терапии изменений уровней калия и натрия сыворотки крови (табл. 5). Более того, через 48 недель лечения во всех группах больных определялось значимое увеличение СКФ, что свидетельствовало о наличии нефропротективного эффекта используемой комбинации антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин с РАГ независимо от солечувствительности (табл. 5).

Таким образом, назначение в дополнение к полнодозовой трехкомпонентной антигипертензивной терапии прямого ингибитора ренина у пациентов с РАГ и АО позволило добиться нормализации АД у подавляющего большинства больных независимо от пола и солечувствительности. Вместе с тем нельзя не учитывать тот факт, что при наличии солечувствительности данный вариант терапии обеспечивал практически равный антигипертензивный эффект как у мужчин, так и у женщин. В группах солерезистентных больных имело место значимое преимущество включения алискирена в состав терапии у женщин с АО по сравнению с мужчинами.

### Обсуждение

Гендерные особенности эффективности различных вариантов комбинированной фармакотерапии у пациентов с РАГ и АО, тем более в зависимости от солечувствительности, практически не исследованы. В нашей работе мы попытались оценить антигипертензивную эффективность комбинированной фармакотерапии, включающей прямой ингибитор ренина алискирен, у мужчин и женщин с РАГ и АО с учетом солечувствительности. Следует отметить, что в настоящее время имеются немногочисленные данные о неодинаковой гипотензивной реакции солечувствительных и солерезистентных больных на различные классы антигипертензивных препаратов [17, 18]. Например, считается, что при наличии солечувствительности оптимальным является вклю-

чение в состав терапии диуретика и антагониста кальция, а при солерезистентности — иАПФ [18, 19]. Такой дифференцированный подход и неодинаковые антигипертензивные эффекты препаратов могут объясняться различным функционированием нейрогуморальных систем у пациентов с разной солечувствительностью. Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют, что при высокой чувствительности к соли, как правило, имеет место низкая активность ренина и гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС), тогда как при солерезистентности, напротив, высокая активность РААС [20].

Результаты нашего исследования продемонстрировали сопоставимые частоту достижения целевых значений АД, позитивные изменения СМАД и нормализацию суточного профиля АД у солечувствительных мужчин и женщин с РАГ и АО. Можно предполагать, что у данной категории больных высокая активность САС является одним из ключевых механизмов повышения АД. Нельзя забывать и о том, что у наших пациентов имелось АО, являющееся клиническим проявлением инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, также ассоциирована с гиперактивацией САС [21]. Безусловно, возникает вопрос: чем объяснить эффективность комбинированной терапии, включающей алискирен, у пациентов с низким уровнем ренина плазмы крови и гиперсимпатикотонией? С одной стороны, известно, что иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики способствуют повышению уровня и активности ренина плазмы крови [22, 23]. Следовательно, можно предполагать, что использование у солечувствительных пациентов с РАГ комбинированной терапии, включавшей прямой ингибитор ренина, обеспечивает дополнительный клинический эффект именно за счет блокады «ренинового» компонента. С другой стороны, исследования последних лет демонстрируют разноплановые и многочисленные патогенетические возможности алискирена. Кроме вполне закономерного подавления активности РААС, для данного препарата показана возможность уменьшать активность и симпатической нервной системы при АГ [24]. Более того, в эксперименте центральная инфузия алискирена предупреждала чрезмерную активацию САС у солечувствительных животных с индуцированной АГ [25]. Таким образом, значимая антигипертензивная эффективность комбинированной терапии, включающей прямой ингибитор ренина, у пациентов с РАГ, АО и солечувствительностью объясняется возможной способностью модулировать патогенетические механизмы повышения АД в данной клинической

ситуации. Отсутствие значимых половых различий эффективности четырехкомпонентной комбинации у солечувствительных больных можно отчасти объяснить сопоставимой активностью САС у мужчин и женщин с РАГ и АО.

В группах солерезистентных пациентов, как мужчин, так и женщин, на фоне терапии также отмечалась существенная и статистически значимая позитивная динамика показателей офисного АД, а также СМАД. Вместе с тем, по данным СМАД, в группе женщин по сравнению с мужчинами через 48 недель наблюдения регистрировалось более выраженное уменьшение ключевых параметров суточного профиля. Эффективность комбинации антигипертензивных препаратов, включавшей алискирен, при РАГ и солерезистентности можно объяснить хорошо известным фактом наличия высокой активности ренина плазмы крови у данной категории больных [20, 26, 27]. В этом случае реализуются эффекты как иАПФ, так и алискирена, направленные на снижение активности РААС. Вместе с тем именно активация и уровень различных компонентов РААС во многом определяются половыми различиями. Известно, что в репродуктивном возрасте активность ренина плазмы выше у мужчин, однако у женщин перименопаузального периода активность ренина плазмы существенно увеличивается [28]. Кроме того, установлено, что у женщин в менопаузе регистрируется более высокая, чем у мужчин сопоставимого возраста, концентрация альдостерона [29]. Важно и то, что именно у женщин концентрация альдостерона значимо и напрямую коррелирует с активностью ренина плазмы [30]. В свою очередь, и иАПФ, и алискирен обладают антиальдостероновым действием [30].

Следовательно, можно предполагать, что у солерезистентных больных именно гендерные особенности функционирования РААС в определенной степени объясняют более выраженную эффективность комбинации иАПФ, антагониста кальция, диуретика и алискирена у женщин по сравнению с мужчинами, показанную в нашей работе. Однако это не исключает наличия и более «тонких» механизмов, объясняющих гендерные особенности антигипертензивных эффектов комбинированной терапии, включающей различные блокаторы РААС, что требует дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях.

### Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали достаточно высокую эффективность включения прямого ингибитора ренина алискирена в состав комбинированной антигипер-

тензивной терапии как у мужчин, так и у женщин с РАГ и АО независимо от солечувствительности. В то же время у солечувствительных пациентов антигипертензивные эффекты алискирена оказались сопоставимыми независимо от пола, тогда как у солерезистентных более значимые результаты были получены именно у женщин в сравнении с мужчинами. Вероятно, учет данных фактов может способствовать персонифицированному подходу к выбору фармакотерапии у мужчин и женщин с РАГ и АО в зависимости от солечувствительности.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the U. S.A. 1988–2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046–58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189
2. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898–902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;3:5–26. In Russian].
4. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli F et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805–16. doi: 10.1001/jama.290.21.2805
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4(6):393–404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x
6. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: Results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012–21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850
7. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2461–67. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.061
8. Козиолова Н. А., Шатунова И. М., Лазарев И. А. Особенности антигипертензивной терапии в профилактике развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(7):4–9. [Koziolova NA, Shatunova IM, Lazarev IA. Antihypertensive therapy and left ventricular hypertrophy prevention in patients with essential arterial hypertension and high treatment compliance. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(7):4–9. In Russian].

9. Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А., Вигдорчик А. В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии REGATA-ПРИМА. Системные гипертензии. 2010;3:34–41. [Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension — REGATA-PRIMA). *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;3:34–41. In Russian].
10. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475–81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235
11. Weinberger MH, Fineberg NS. Salt sensitivity in hypertensive humans. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):429–32. doi: 10.1161/01.HYP.37.2.429
12. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
14. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y et al. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure. *Monitoring J Hypertens*. 2008;26(8):1505–26. doi: 10.1097/HJH.0b013e328308da66
15. Харченко В. И., Люсов В. А., Рифаи М. А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Тер. арх.* 1984;56(12):48–55. [Harchenko VI, Lusov VA, Rifai MA et al. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. *Ther Arkh*. 1984;56(12):48–55. In Russian].
16. Gerds E, Lund-Johansen P, Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertension*. 1999;13(6):375–384.
17. Campese VM, Karulan F. Salt sensitivity in hypertension: implication for the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(2 Suppl 1):53–61.
18. Matthew RW, Chrysant SG. Influence of race and dietary salt on the anti-hypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives. *Hypertension* 1998;31(5):1088–96.
19. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*. 2000;356(9246):1955–64. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03307-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03307-9)
20. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(1):77–82. doi: 10.3945/ajcn.2009.29028
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–39. doi: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
22. Weber MA, Lopez-Ovejero JA, Drayer JI, Case DB, Laragh JH. Renin reactivity as a determinant of responsiveness to antihypertensive treatment. *Arch Intern Med*. 1977;137(3):284–89.
23. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens*. 2007;20(5):587–97. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.04.001/
24. Okada Y, Jarvis SS, Best SA, Bivens TB, Adams-Huet B, Levine BD et al. Chronic renin inhibition lowers blood pressure and reduces upright muscle sympathetic nerve activity in hypertensive seniors. *J Physiol*. 2013;591(23):5913–22. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261362
25. Huang BS, White RA, Bi L, Leenen FH. Central infusion of aliskiren prevents sympathetic hyperactivity and hypertension in Dahl salt-sensitive rats on high salt intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(7):825–32. doi:10.1152/ajpregu.00368.2011
26. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin Sh. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(2):102–12. doi: 10.1177/1470320310381912
27. Nguyen GI, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest*. 2002;109(11):1417–27. doi: 10.1172/JCI14276
28. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199–1208.
29. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Панферова Е. К. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией. *РФК*. 2010;6(3):306–310. [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JuN, Panferova EK. The gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Rational Pharmacother Card*. 2010;6(3):306–310. In Russian].
30. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL et al. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):17–24. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.740704

#### Информация об авторах

Фендрикова Александра Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Гаркуша Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

#### Author information

Alexandra V. Fendrikova, MD, PhD, Associate Professor, Kuban State Medical University;

Vitaly V. Skibitsky, MD, PhD, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Kuban State Medical University;

Ekaterina S. Garkusha, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, Kuban State Medical University.

## Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением

Е. Н. Смирнова<sup>1,2</sup>, С. Г. Шулькина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт механики сплошных сред» Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

### Контактная информация:

Шулькина Софья Григорьевна,  
ГБОУ ВПО ПГМУ  
им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава  
России, ул. Петропавловская, д. 26,  
Пермь, Россия, 614000.  
E-mail: shulkina-s@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
08.08.16 и принята к печати 12.09.16.

### Резюме

**Целью исследования** являлось установление ассоциации адипокинов и компонентов метаболического синдрома (МС) в группе больных артериальной гипертензией (АГ) с ожирением и без ожирения и оценка влияния диетотерапии на динамику адипокинов в группах с ожирением. **Материалы и методы.** Было обследовано 90 больных АГ 1–2-й степени, ранее не получавших антигипертензивную терапию: с ожирением ( $n = 70$ ), без ожирения ( $n = 20$ ); группу контроля составили 25 пациентов с ожирением без АГ и метаболических нарушений; 30 практически здоровых лиц (средний возраст  $48,2 \pm 2,4$  года). Определяли уровень инсулина, индекс НОМА, лептин, рецепторы лептина, индекс свободного лептина (рассчитывался как отношение лептина (нг/мл) к лептин-рецептор (нг/мл), умноженное на 100), резистин. Все больные находились на антигипертензивной и диетотерапии в течение 6 месяцев. **Результаты.** В группе МС с АГ были установлены более высокие уровни индекса НОМА-IR, лептина и индекса свободного лептина, резистина, показатель лептин-рецептор был ниже, чем в группах сравнения. В группе АГ без ожирения было установлено значимое увеличение уровня резистина по сравнению с группами без АГ. Индекс свободного лептина был связан со степенью ожирения ( $R = 0,62$ ;  $p = 0,01$ ), индексом НОМА-IR ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), уровнем мочевой кислоты ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ), триглицеридов (ТГ) ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), липопротеинов низкой плотности ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ). Уровень резистина коррелировал с НОМА-IR ( $R = 0,37$ ;  $p = 0,04$ ), ТГ ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), показателями диастолического ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,04$ ) и систолического артериального давления ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,03$ ). **Выводы.** Повышенный уровень артериального давления при ожирении сопровождается высоким уровнем резистина, лептина, индекса свободного лептина, индекса инсулинорезистентности. Индекс свободного лептина может быть рекомендован для установления лептинорезистентности у пациентов с АГ независимо от наличия ожирения. Резистин может быть рассмотрен в качестве неблагоприятного маркера метаболических нарушений у больных АГ независимо от наличия ожирения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, адипокины, диетотерапия

Для цитирования: Смирнова Е. Н., Шулькина С. Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):382–388. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388.

## Dynamics of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin in reducing body weight in patients with arterial hypertension associated with obesity

E. N. Smirnova<sup>1,2</sup>, S. G. Shulkina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University named after academician E. A. Vagner, Perm, Russia

<sup>2</sup> Institute of Continuous Media Mechanics, Perm, Russia

**Corresponding author:**

Sof'ya G. Shulkina,  
Perm State Medical University named  
after academician E. A. Vagner,  
26 Petropavlovskaya street, Perm,  
614000 Russia.  
E-mail: shulkina-s@mail.ru

Received 8 August 2016;  
accepted 12 September 2016.

### Abstract

**Objective.** To investigate the role of leptin, its soluble receptors, free leptin index and resistin in development of metabolic syndrome (MS) and to estimate the efficiency of a diet modification. **Design and methods.** Altogether 90 patients with arterial hypertension (HTN) 1–2 degrees without any preceding antihypertensive therapy were enrolled: a group of obese subjects ( $n = 70$ ), patients without obesity ( $n = 20$ ); 25 normotensive patients with obesity but without other metabolic disturbances; 30 almost healthy individuals (average age —  $48,2 \pm 2,4$  years). Insulin level, HOMA-IR, leptin, leptin receptors, resistin, free leptin index ( $FLI = \text{leptin} \times 100/sLR$ .) were determined. All patients had followed a diet for 6 months. **Results.** The leptin, FLI, HOMA-IR and resistin levels were higher, while sLR was lower in MS group compared to controls. In the group of patients with HTN without obesity a significant increase in the resistin level was found compared to normotensive subjects. The FLI was directly related to triglyceride ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), uric acid levels ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ), and LDL levels ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ), and HOMA-IR ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ). Resistin correlated with blood pressure ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,04$ ), triglycerides ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), and HOMA-IR ( $R = 0,37$ ;  $p = 0,04$ ). **Conclusions.** Blood pressure in obese patients is associated with increased level of resistin, leptin resistance and low plasma level of soluble leptin receptors. The free leptin index is a more accurate marker for leptin resistance. The resistin can be considered as an unfavorable marker of metabolic disturbances in hypertensive patients, regardless of the presence of obesity.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, adipokines, diet

*For citation: Smirnova EN, Shulkina SG. Dynamics of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin in reducing body weight in patients with arterial hypertension associated with obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):382–388. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388.*

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Сочетание АГ с ожирением повышает риск развития неблагоприятных кардиальных осложнений втрое по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [1]. Жировая ткань выделяет ряд гормонов, оказывающих неблагоприятное

влияние на сердечно-сосудистую систему. Резистин сегодня рассматривается в качестве связующего звена между ожирением, воспалением и атерогенезом. Высокий уровень лептина является одним из прогностических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. Растворимые рецепторы лептина, связываясь с лептином, обеспечивают его биологические эффекты. Лепти-

норезистентность может проявляться как результат нарушения связывания лептина с его растворимыми рецепторами [4]. Ряд авторов показал значимость индекса свободного лептина в качестве неблагоприятного маркера в развитии инсулинорезистентности в детской популяции [10].

**Целью исследования** являлось установление ассоциации адипокинов и компонентов метаболического синдрома (МС) в группе больных АГ с ожирением и без ожирения и оценка влияния диетотерапии на динамику адипокинов в группах с ожирением.

### Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с АГ и ожирением в возрасте от 25 до 55 лет, которые были распределены по группам. Группу МС (критерии IDF, 2005) в сочетании с АГ составили 70 пациентов (женщин — 60%). Группы сравнения были представлены: пациенты со «здоровым» ожирением ( $n = 25$ , женщин — 60%), без АГ и метаболических нарушений (критерии ВОЗ, IDF 2005), группой пациентов с АГ и дислипидемией (женщин — 40%) без ожирения (критерии ВОЗ, критерии IDF 2005,  $n = 20$ ) и группой практически здоровых лиц ( $n = 30$ , женщин — 50%). У всех пациентов в группах МС и АГ без ожирения диагностирована АГ 1–2-й степени, они ранее не получали регулярную антигипертензивную терапию и статины. В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, больных АГ III стадии, 3-й степени, сахарным диабетом. Всем больным АГ была назначена антигипертензивная терапия в соответствии с национальными рекомендациями от 2013 года, терапия статинами не проводилась. Пациентам с ожирением было рекомендовано дробное питание 4–6 раз в сутки, с умеренным ограничением энергетической ценности (1300–1600 ккал/сут). Медикаментозная терапия ожирения не применялась. Всем пациентам исходно и после 6-месячного периода терапии проводили осмотр и лабораторное обследование.

Уровень гормонов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА): уровень лептина с помощью набора «DBC» (Канада), инсулина — «ELISA Monobind Inc» (Германия), уровень растворимых рецепторов лептина (sLR) и резистина с использованием набора BioVendor (США). Индекс инсулинорезистентности (НОМА) рассчитывался в малой модели гомеостаза, за индекс свободного лептина (FLI) принимали отношение лептина (нг/мл) к sLR (нг/мл), умноженное на 100.

При статистической обработке данных использовали программу «Statistica 7.0 Rus». Оценивая дан-

ные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента. Для множественного сравнения данных с нормальным распределением с контрольной группой использовался критерий Ньюмана–Кейлса. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75]. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для множественного сравнения данных с ненормальным распределением использовался критерий Краскела–Уоллиса и медианный тест. Различия между выборками считали значимыми при показателе  $p < 0,05$ . Связь признаков оценивали при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты

Сравниваемые группы не различались по возрасту и полу, средняя длительность АГ в группе МС составила  $4,5 \pm 2,5$  года, в группе АГ без ожирения —  $4,3 \pm 2,1$  года. В группе МС повышение уровня триглицеридов (ТГ) было установлено у 90%, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — у 49%, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — у 97%, а гипергликемия (гликемия натощак  $> 5,6$  ммоль/л) — у 88,9% пациентов. В группе АГ без ожирения повышение ТГ было установлено у 30% респондентов, повышенный уровень общего холестерина (ХС) и ЛПНП — у 95%, низкий уровень ЛПВП — у 25% обследованных. Антропометрические, метаболические показатели и уровень артериального давления (АД) представлены в таблице 1.

Средняя окружность талии (ОТ) у женщин с МС и АГ составила  $111,8 \pm 8,22$  см, что было значительно больше, чем в группах с АГ без ожирения ( $80,9 \pm 7,24$  см,  $p < 0,01$ ) и «здорового» ожирения ( $99,7 \pm 7,0$  см,  $p < 0,01$ ). Среди мужчин прослеживалась подобная тенденция ( $119,9 \pm 9,1$  см в группе МС и АГ, против  $96,6 \pm 4,3$  см в группе АГ без ожирения,  $p < 0,01$ ; а в группе «здорового» ожирения —  $105,8 \pm 6,1$  см,  $p = 0,03$ ).

У пациентов с МС и АГ исходные уровни лептина, НОМА-IR, резистина, FLI были выше, чем в группе «здорового» ожирения (табл. 2). В группе АГ без ожирения эти показатели отличались от группы МС: уровни лептина — 13,4 (8,4; 13,4) против 46,5 (29; 64) нг/мл,  $p = 0,001$ ; НОМА-IR — 2,1 (1,7; 2,3) против 4,3 (2,9; 5,4) ед.,  $p = 0,01$ ; индекс свободного лептина — 88 (84; 105) против 413 (241; 542) ед.,  $p = 0,001$ . Также были отмечены значимые

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГРУПП (M ± m)

Показатель	Группа 1 МС (n = 70)	Группа 2 АГ без ожирения (n = 20)	Группа 3 «Здоровое» ожирение (n = 25)	Группа 4 Контроль (n = 30)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	38,4 ± 4,4	27,8 ± 2,1	36,0 ± 5,5	27,0 ± 1,3	p (1,2) = 0,01 p (1,3) = нз p (1,2–4) = 0,001
САД, мм рт. ст.	150,0 ± 4,1	152,0 ± 3,7	126,5 ± 8,1	128,3 ± 7,2	p (1–2; 3–4) = нз p (1–3,4) = 0,001 p (2–3,4) = 0,001
ДАД, мм рт. ст.	100,0 ± 5,4	99,8 ± 4,9	80,5 ± 4,7	78,5 ± 5,3	p (1–2; 3–4) = нз p (1–3,4) = 0,001 p (2–3,4) = 0,001
ХС, ммоль/л	5,9 ± 0,9	6,0 ± 1,2	4,8 ± 0,6	4,0 ± 0,7	p (1–2; 3–4) = нз p (1–3) = 0,04 p (1,2–4) = 0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,1	нз
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,7	3,6 ± 0,6	2,7 ± 0,3	2,43 ± 0,4	p (1–3) = 0,04 p (1–4) = 0,03 p (1–2; 2–3; 3–4) = нз
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 0,3	4,6 ± 0,4	5,0 ± 0,5	4,21 ± 0,5	p (1–2; 1–4) = 0,01 p (1–3) = 0,04 p (2–3; 2–4; 3–4) = нз
ТГ, ммоль/л	2,9 ± 0,6	2,1 ± 0,1	1,5 ± 0,6	1,29 ± 0,1	p (1–3; 1–4) = 0,01 p (1–2; 3–4) = нз p (2–3; 2–4) = 0,01

**Примечание:** МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС — холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; p — значимость отличий в сравниваемых группах; нз — нет значимых различий.

различия с группой здоровых: лептин — 13,4 (8,4; 13,4) против 8,7 (1,5; 12,9) нг/мл, p = 0,02; НОМА-IR — 2,1 (1,7; 2,3) против 1,2 (0,7; 2,1) ед., p = 0,001; FLI — 88 (84; 105) против 27,6 (25; 56) ед., p < 0,001; резистин — 4,7 (3,6; 5,5) против 2,2 (1,7; 2,8) нг/мл, p = 0,01; с группой «здорового» ожирения были выявлены различия в концентрации лептина — 13,4 (8,4; 13,4) против 36 (29; 43), p < 0,01; FLI — 88 (84; 105) против 248 (192; 417), p < 0,001; резистина — 4,7 (3,6; 5,5) против 3,4 (2; 4) нг/мл; p = 0,03.

В группе «здорового» ожирения было отмечено сниженное количество растворимых рецепторов лептина (sLR), не только в сравнении со здоровыми респондентами — 20,4 (16,8; 20,2) против 14,2 (12; 20) нг/мл (p = 0,03), но и в сравнении с группой АГ без ожирения — 19,6 (16,4; 22,2) нг/мл (p = 0,03). Также нами была установлена отрицательная корреляция лептина и sLR (R = -0,48; p < 0,05). Уровень

резистина в группах МС и АГ без ожирения существенно не различался: 4,6 (3,0; 6,0) против 4,7 (3,6; 5,5) нг/мл соответственно, p > 0,05.

В группе МС и АГ выявлены корреляции уровня диастолического АД (ДАД) с НОМА-IR (R = 0,35; p = 0,04), общим ХС (R = 0,32; p = 0,04), мочевой кислотой (R = 0,35; p = 0,02), лептином (R = 0,45; p = 0,02), резистином (R = 0,42; p = 0,03).

В группе мужчин с МС и АГ была установлена связь систолического АД (САД) с индексом массы тела (ИМТ) (R = 0,65; p = 0,02), НОМА-IR (R = 0,35; p = 0,04), ХС (R = 0,42; p = 0,03), мочевой кислотой (R = 0,45; p = 0,02), лептином (R = 0,45; p = 0,02), резистином (R = 0,42; p = 0,03). В группе женщин с МС значимой корреляции с уровнем САД получено не было.

Показатели лептина и FLI были взаимосвязаны с ИМТ (R = 0,43; p = 0,03), ОТ (R = 0,41; p = 0,03),

## ДИНАМИКА УРОВНЯ АДИПОКИНОВ, ИНСУЛИНА, ИНДЕКСА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ИНДЕКСА СВОБОДНОГО ЛЕПТИНА ПОСЛЕ 6 МЕСЯЦЕВ ДИЕТОТЕРАПИИ

Показатель	Значение медианы [25; 75 % перцентиль]				p
	МС 1 (n = 70)	МС 2 через 6 месяцев (n = 70)	«Здоровое» ожирение 1 до терапии (n = 25)	«Здоровое» ожирение 2 (n = 25)	
Инсулин, мкМЕ/мл	19 (12; 22)	12 (11; 18)	10 (7–12)	9 (7–12)	p1–2 = 0,04 p1–3 = 0,02 p3–4 = нз
НОМА-IR	4,3 (2,9; 5,4)	3,1 (2; 4,1)	2,1 (1,4; 2,7)	2 (1,2; 2,7)	p1–2 = 0,01 p1–3 = 0,01 p3–4 = нз
Лептин, нг/мл	46,5 (29; 64)	21,5 (16; 54)	36 (29; 43)	25 (20; 36)	p1–2 = 0,01 p1–3 = 0,01 p3–4 = 0,01
sLR, нг/мл	14,2 (11; 14)	16,5 (13; 18,4)	14,2 (12; 20)	15,8 (13; 18)	p1–2 = 0,04 p1–3 = нз p3–4 = нз
FLI, ед.	413 (241; 542)	128 (121; 293)	248 (192; 417)	158 (180; 320)	p1–2 = 0,01 p1–3 = 0,01 p3–4 = 0,01
Резистин, нг/мл	4,6 (3; 6)	4,2 (3; 5,4)	3,4 (2; 4)	3,1 (2; 3,4)	p1–2; 3–4 = нз p1–3 = 0,04

**Примечание:** МС1 — группа метаболического синдрома до начала терапии; МС2 — группа метаболического синдрома после 6 месяцев терапии. НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; sLR — растворимые рецепторы лептина; FLI — индекс свободного лептина; p — значимость различий в группах; нз — нет значимых различий.

индексом НОМА-IR ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), уровнем ТГ ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), ХС ЛПНП ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ), мочевой кислоты ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ).

Уровень резистина в группах с АГ был связан с величиной ИМТ ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,04$ ), ОТ ( $R = 0,3$ ;  $p = 0,03$ ), индексом НОМА ( $R = 0,37$ ;  $p = 0,04$ ), уровнем ТГ ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,04$ ), уровнем САД ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,03$ ), ДАД ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,03$ ). Выявлена положительная корреляция уровня лептина и резистина ( $R = 0,37$ ;  $p = 0,04$ ). Исследование показало, что с увеличением степени ожирения значимо возрастает концентрация плазменного лептина ( $R = 0,48$ ;  $p = 0,03$ ), и уменьшается количество sLR ( $R = -0,48$ ;  $p = 0,02$ ). Уровень FLI и резистина также существенно увеличивается с ростом ИМТ ( $R = 0,51$ ;  $p = 0,01$  и  $R = 0,32$ ;  $p = 0,03$ ).

После 6-месячного периода терапии (антигипертензивная терапия, диетотерапия) все пациенты достигли целевых значений уровня АД (согласно российским рекомендациям по лечению АГ от 2013 года, за целевые значения принимались показатели АД < 140/90 мм рт. ст.), отмечалась положительная динамика метаболических пока-

зателей. В группе МС значимо снизился уровень глюкозы ( $6,0 \pm 0,8$  до  $4,9 \pm 0,6$  ммоль/л;  $p = 0,01$ ), уровень ХС ( $5,9 \pm 0,9$  до  $5,1 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p = 0,04$ ), ХС ЛПНП ( $3,9 \pm 0,7$  до  $3,1 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p = 0,04$ ), мочевой кислоты ( $420 \pm 70$  до  $360 \pm 20$  мкмоль/л;  $p = 0,01$ ), уровни ТГ и ХС ЛПВП достоверно не изменились. В группе АГ без ожирения также отмечалось снижение концентрации ХС ( $6,0 \pm 1,2$  до  $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л;  $p = 0,04$ ), мочевой кислоты ( $420 \pm 70$  до  $310 \pm 15$  мкмоль/л;  $p = 0,04$ ). Отмечалась тенденция к снижению уровня ЛПНП и ЛПВП.

За 6 месяцев терапии в группе МС снижение массы тела произошло у всех пациентов, но в разной степени: у 41,4% ( $n = 28$ ) на 5%, у 31,5% ( $n = 22$ ) на 5–10%, у 28,5% ( $n = 20$ ) — более 10% от исходной массы тела. В группе ожирения показатели были сопоставимы: 25% ( $n = 10$ ) обследованных снизили массу тела на 5%; 50% ( $n = 20$ ) — на 5–10%; 25% ( $n = 10$ ) — более чем на 10%. Было установлено, что в меньшей степени снижали массу тела пациенты с высоким уровнем индекса свободного лептина. При снижении массы тела в группах с ожирением отмечалось повышение sLR и, соот-

ветственно, снижение уровня лепина и FLI. Уровень резистина на терапии не изменился (табл. 2).

### Обсуждение

Многочисленные исследования показали значение высокого уровня лептина при ожирении [5–7], АГ [8], ишемической болезни сердца [9]. Результаты нашего исследования также продемонстрировали связь повышенного уровня лептина с уровнем САД, ДАД, степенью инсулинорезистентности, атерогенным изменением профиля липидов, увеличением уровня мочевой кислоты.

Принято считать, что у больных ожирением гиперлептинемия является свидетельством нечувствительности к лептину и служит косвенным признаком лептинорезистентности. При исследовании системы лептина был предложен индекс свободного лептина, как показатель, более точно отражающий взаимоотношения в системе лептин — рецептор [6, 10, 11]. Отмечено, что он увеличивается при ожирении и снижается при уменьшении массы тела [12]. Мы использовали этот показатель в исследовании и убедились, что его уровень более точно отражает активность лептина и динамично реагирует на малейшие изменения как уровня лептина, так и его рецепторов. Наши данные о значительном отличии уровня свободных рецепторов лептина у лиц с нормальной массой тела от их содержания при «здоровом» ожирении и МС, что, соответственно, проявляется низким индексом свободного лептина, совпадают с данными других исследователей [12]. Исследование показало, что при увеличении ИМТ и концентрации лептина плазмы количество рецепторов снижается и, соответственно, происходит их увеличение при снижении веса. Также было установлено, что у лиц с АГ без ожирения уровень растворимых рецепторов к лептину соответствует значениям здоровых респондентов, однако отмечается тенденция к увеличению уровня лептина в плазме. Расчетный индекс свободного лептина в группе АГ с нормальной массой тела был в 2,5 раза выше, чем в группе здоровых респондентов, что позволяет предположить формирование лептинорезистентности у данной категории больных.

Учитывая положительную связь лептина с САД, ДАД и НОМА-IR в группе МС, можно предположить дополнительное патогенетическое действие лептинорезистентности на поддержание повышенного уровня АД при ожирении.

В настоящее время резистин рассматривают в качестве прогностического маркера развития атеросклероза коронарных артерий [2]. Также установлено, что резистин оказывает прямое неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты,

особенно в условиях инсулинорезистентности и гипергликемии [2]. Наше исследование показало, что уровень резистина значимо выше в группах с АГ, как с ожирением, так и без него, причем в группе «здорового» ожирения, несмотря на более высокие значения по сравнению с группой здоровых респондентов, уровень резистина был существенно ниже, чем в группах с АГ. Установленная связь резистина с повышением уровня САД, ДАД, гипертриглицеридемией, индексом инсулинорезистентности, ИМТ и лептином в группах больных АГ позволяет рассмотреть данный маркер в качестве неблагоприятного маркера метаболических нарушений у данной категории больных.

### Выводы

1. Повышение уровня АД при ожирении сопровождается высоким уровнем резистина, лептина, индекса свободного лептина, индекса инсулинорезистентности.
2. Индекс свободного лептина может быть рекомендован для установления лептинорезистентности у пациентов с АГ независимо от наличия ожирения.
3. Резистин может быть рассмотрен в качестве неблагоприятного маркера метаболических нарушений у больных АГ, независимо от наличия ожирения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование/Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 14–15–00809. / The study is supported by the grant RNF 14–15–00809.

### Список литературы/References

1. Лупанов В. П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Русский медицинский журнал. 2003;6:331. [Lupanov VP. Obesity is a cardiovascular risk factor. Russkij Meditsinskij Zhurnal = Russian Medical Journal. 2003;6:331. In Russian].
2. Александров А. А., Шацкая О. А., Кухаренко С. С., Ядрихинская М. Н., Абдалкина Е. Н., Дроздова Е. Н. и др. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи. Consilium medicum. 2014;16 (10):109–116. [Aleksandrov AA, Shackaya OA, Kuharenko SS, Yadrinhinskaya MN, Abdalkina EN, Drozdova EN et al. Resistin and diabetic cardiomyopathy: pathogenetic relationship. Consilium medicum. 2014;16(10):109–116. In Russian].
3. Завражных Л. А., Смирнова Е. Н. Значение психологических характеристик пациента для эффективного лечения метаболического синдрома. Клиницист. 2011;5(3):49–55. doi:10.17650/1818–8338–2011–3–49–54. [Zavrzhnykh LA, Smirnova EN. The importance of psychological characteristics

of the patient for the effective treatment of metabolic syndrome. *Klinitsist = The Clinician*. 2011;5(3):49–54. doi: 10.17650/1818–8338–2011–3–49–54. In Russian].

4. Вербова А. Ф., Митрошина Е. В. Адипокины и сердечно-сосудистая система. *Эндокринология. Новости, мнения, обучение*. 2014;2:5–7. [Verbova AF, Mitroshina EV. Adipokines and cardiovascular system. *Endocrinology. Novosti, Mneniya, Obucheniye = News, opinions, education*. 2014;2;5–7. In Russian].

5. Коваренко М. А., Рюаткина Л. А., Петрищева М. С., Бодавели О. В. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2003;1(1):59–74. [Kovarenko MA, Ruyatkina LA, Petrishcheva MS, Bodaveli OV. Leptin: physiological and pathological aspects of functioning. *Vestnik NGU = NSU Bulletin. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2003;1(1):59–74. In Russian].

6. Бунова С. С. Динамика изменений нейрогуморального профиля и формирование метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в зависимости от массы тела. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;1:11–18. [Bunova SS. Dynamics of changes in neurohumoral profile and formation of metabolic disorders in patients depending on body weight. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta = Bulletin of St. Petersburg State University*. 2009;1:11–18. In Russian].

7. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjørbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1827–32.

8. Stępień M, Wlazel RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal et al. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients — pilot study. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1185–1191. doi: 10.1681/ASN.2009101053

9. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(25):3238–3249. doi: 10.1161

10. Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J et al. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4587–94.

11. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care*. 2009;32(4):612–616. doi: 10.2337/dc08–1596

12. Holm JC, Gamborg M, Ward LC, Gammeltoft S, Kaas-Ibsen K, Heitmann BL et al. Tracking of leptin, soluble leptin receptor, and the free leptin index during weight loss and regain in children. *Obes Facts*. 2011;4(6):461–468 doi: 10.1159/000335121

#### Информация об авторах

Смирнова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, инженер-исследователь ФГБУН «Институт механики сплошных сред» УО РАН, e-mail: elenasm2001@mail.ru;

Шулькина Софья Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, инженер-исследователь ФГБУН «Институт механики сплошных сред» УО РАН, e-mail: shulkina-s@mail.ru

#### Author information

Elena N. Smirnova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Medical University named after academician E. A. Vagner, Research Engineer, Institute of Continuum Mechanics, e-mail: elenasm2001@mail.ru;

Sof'ya G. Shulkina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases and Outpatient Therapy, State Medical University named after academician E. A. Vagner, Research Engineer, Institute of Continuum Mechanics, e-mail: shulkina-s@mail.ru

## Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте

А. А. Кастанаян, Е. И. Железняк, А. К. Хагуш,  
А. А. Демидова, Е. А. Карташова, А. Ю. Жулитов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

### Контактная информация:

Кастанаян Александр Алексаносович,  
ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава  
России, Нахичеванский пер., д. 29,  
Ростов-на-Дону, Россия, 344022.  
Факс: +7(863)250-41-83.  
E-mail: scan@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию  
04.08.16 и принята к печати 17.09.16.*

### Резюме

**Актуальность.** Распространенность артериальной гипертензии (АГ) увеличивается с возрастом, при этом причины развития АГ в пожилом и молодом возрасте различны. Вклад отдельных параметров повышенного артериального давления (АД) в патогенез поражения органов-мишеней в пожилом возрасте недостаточно изучен. **Цель исследования** — оценить влияние вариабельности АД (ВАД) на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и жесткость сосудистой стенки при развитии АГ в пожилом возрасте. **Материалы и методы.** 122 пациента пожилого возраста были разделены на 3 группы: 1-я группа — 45 человек с впервые выявленной АГ 1–2-й степени в возрасте старше 65 лет (женщин — 24, мужчин — 21, средний возраст —  $71,7 \pm 2,6$  года); 2-я группа — 39 человек с впервые выявленной АГ 1–2-й степени в возрасте до 65 лет (женщин — 21, мужчин — 18, средний возраст —  $68,4 \pm 2,4$  года). Контрольную, 3-ю группу, составили 38 человек пожилого возраста без АГ (женщин — 18, мужчин — 20, средний возраст —  $67,5 \pm 2,0$  года). При включении в исследование целевой уровень АД не был достигнут ни у одного пациента. В стационаре всем пациентам с АГ назначалась двухкомпонентная антигипертензивная терапия, включавшая антагонист ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и блокатор медленных кальциевых каналов (амлодипин во всех случаях). Краткосрочную ВАД оценивали по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) в первые дни после поступления в стационар, среднесрочную ВАД — в течение 7 дней пребывания в стационаре по результатам измерения АД в утренние часы, долгосрочную ВАД — по результатам самоконтроля АД в период амбулаторного наблюдения в течение 3 месяцев. Также оценивались показатели периферического АД и центрального аортального давления. При эхокардиографии вычисляли индекс массы миокарда, относительную толщину стенок ЛЖ (2 Т/ДД), методом доплерэхокардиографии определяли показатели трансмитрального кровотока E, A и E/A. Жесткость сосудистой стенки оценивали методом сфигмоманометрии: определяли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R-SAVI и L-SAVI), скорость пульсовой волны, лодыжечно-плечевой индекс (ABI) и биологический возраст артерий. **Результаты.** Повышение краткосрочной вариабельности систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) было обнаружено во всех группах пациентов пожи-

лого возраста, в том числе у пациентов без АГ. Однако наибольшая степень повышения всех видов ВАД отмечалась в группе пациентов с выявлением АГ в возрасте старше 65 лет. В этой же группе выявлены наиболее отчетливые связи между ВАД и ремоделированием ЛЖ и жесткостью артериальных сосудов. Наибольшее влияние на повышение жесткости артерий оказывало повышение межвизитной вариабельности ДАД, а на ремоделирование ЛЖ — повышение межвизитной вариабельности САД. При этом повышение среднесрочной и долгосрочной ВАД оказалось более значимым прогностическим фактором ремоделирования сердца и сосудов, чем повышение краткосрочной ВАД, определяемой при СМАД. Таким образом, жесткость артерий может иметь значение для повышения не только краткосрочной, но и долгосрочной ВАД. **Заключение.** Методы оценки ВАД должны внедряться в практическое здравоохранение для оценки сердечно-сосудистого риска и прогнозирования поражения органов-мишеней у пациентов с АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пожилой возраст, вариабельность артериального давления, ремоделирование левого желудочка, жесткость сосудистой стенки, биологический возраст сосудов

*Для цитирования:* Кастанаян А. А., Железняк Е. И., Хагуш А. К., Демидова А. А., Карташова Е. А., Жулитов А. Ю. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(4):389–400. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-389-400.

---



---

## The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly

A. A. Kastanayan, E. I. Zheleznjak, A. K. Hagush,  
A. A. Demidova, E. A. Kartashova, A. Y. Zhulitov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Corresponding author:**

Alexander A. Kastanayan,  
Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevanskiy per., Rostov-on-Don,  
344022 Russia.  
Fax: +7(863)250-41-83.  
E-mail: scan@inbox.ru

*Received 4 August 2016;  
accepted 17 September 2016.*

---



---

### Abstract

**Background.** The prevalence of arterial hypertension (HTN) increases with age, but the causes of HTN in elderly and young age are different. The contribution of the specific parameters of high blood pressure (BP) in the pathogenesis of organ damage in the elderly has not been studied enough. **Objective.** We assessed the effect of BP variability (BPV) on left ventricular (LV) remodeling and vascular stiffness in patients with HTN developed at age before and over 65 years. **Design and methods.** Altogether 122 elderly patients were enrolled and divided into 3 groups: group 1—45 patients with newly diagnosed HTN 1–2 degree at the age over 65 years (21 males, 24 females, the average age —  $71,7 \pm 2,6$  years), group 2—39 subjects with newly diagnosed HTN 1–2 degree under 65 years old (18 males, 21 females, the average age —  $68,4 \pm 2,4$  years). The 3<sup>rd</sup> control group, comprised 38 elderly subjects without HTN (20 males, 18 females, the average age —  $67,5 \pm 2,0$  years). At baseline, none of the patients achieved target BP. At admission to the hospital, two-component antihypertensive therapy was prescribed to all patients, it included a blocker of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) — an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor antagonist) and calcium channel blocker (amlodipine in all cases). Short-term BPV was assessed by ambulatory BP monitoring (ABPM), medium-term BPV — based on the BP monitoring for 7 days, and long-term BPV — based on the 3-month self-monitoring of

BP. Central aortic pressure was also measured. LV myocardial mass index and LV relative wall thickness (2T/DD) were assessed by 2D-echocardiography, and early diastolic flow velocities E, A and the ratio E/A were evaluated by spectral Doppler. Pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index (R-CAVI and L-CAVI), ankle-brachial index (ABI) and the biological arterial age were assessed by sphygmomanometry. **Results.** Increased BPV seems to be an indicator in elderly, as elderly patients without HTN show increased SBP and DBP short-term variability. However, the maximum rate of BPV increase was found in patients with the HTN development in the age over 65 years. In the same group, the correlation between BPV and LV and vascular remodeling was the most severe. The increase in visit-to-visit DBP variability had the greatest impact on the arterial wall stiffness, while visit-to-visit SBP variability affected LV remodeling. The increase in the medium- and long-term BPV was found to be a more powerful predictor of cardiovascular remodeling compared to the increase in short-term BPV assessed by ABPM. Thus, arterial stiffness may be an important factor leading to the increase in both short-term and long-term BPV. **Conclusions.** BPV measurement should be widely implemented for the assessment of cardiovascular risk and the overall effectiveness of antihypertensive therapy.

**Key words:** arterial hypertension, advanced age, blood pressure variability, left ventricular remodeling, arterial wall stiffness, biological age of the vessels

*For citation: Kastanayan AA, Zheleznyak EI, Hagush AK, Demidova AA, Kartashova EA, Zhulitov AY. The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):389–400. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-389-400.*

## Введение

Связанное с возрастом увеличение распространенности артериальной гипертензии (АГ) в основном происходит вследствие изменений структуры и функции артерий, сопровождающих старение. Выявленный в начале XXI века EVA-синдром (Early Vascular Aging) послужил новой отправной точкой в изучении параметров артериального давления (АД) в области геронтологии [1]. Причины развития АГ в пожилом и молодом возрасте различны [2]. Кроме возрастных изменений артерий развитию АГ в пожилом возрасте способствует вегетативная дисрегуляция, приводящая как к ортостатической гипотензии, так и к ортостатической гипертензии. Прогрессирующая почечная дисфункция с уменьшением скорости клубочковой фильтрации из-за гломерулосклероза, интерстициального фиброза и других механизмов также способствует развитию АГ.

В свою очередь, развитие АГ у пожилых сопровождается дальнейшим ремоделированием артерий и левого желудочка (ЛЖ), дебютом или прогрессированием почечной дисфункции. Значимость проблемы АГ в геронтологии была обобщена в экспертном консенсусе по артериальной гипертензии у пожилых пациентов [3]. Согласно мнению экспертов, повышение АД у людей пожилого и старческого возраста является наиболее значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. Тем не менее вклад отдельных параметров повышенного АД в патогенез поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений в пожилом возрасте изучен не полностью.

Уже несколько десятилетий обсуждается значение феномена вариабельности АД (ВАД) при АГ. ВАД — нормальная физиологическая характеристика сердечно-сосудистой системы, но повышение вариабельности может являться дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска и одним из механизмов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. ВАД представляет собой не случайное явление, а результат сложного взаимодействия внешних экологических и поведенческих факторов и внутренних сердечно-сосудистых регуляторных механизмов, которые еще не до конца изучены.

На сегодняшний день установлено, что вне зависимости от средних значений АД повышение всех видов его вариабельности связано с возникновением и нарастанием поражения органов-мишеней и является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Результаты крупномасштабных исследований показали, что при увеличении суточного профиля ВАД наблюдается диагностически значимое развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и стенок магистральных артерий, которые в совокупности повышают риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф [5, 6]. Считается, что краткосрочная ВАД тесно связана с повышенной жесткостью артерий и дисфункцией барорецепторов, тогда как причины долгосрочной вариабельности менее изучены и к ним относят сезонные колебания АД, неадекватную антигипертензивную терапию или низкую приверженность к врачебным назначениям [7]. Долгосрочная ВАД не является следствием одних лишь спонтанных колебаний АД и, возможно, регулируется другими физиологическими механиз-

мами контроля сердечно-сосудистой системы, чем краткосрочная ВАД. Долгосрочная вариабельность систолического АД (САД) «от визита к визиту» оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, не зависящим от среднего уровня АД [5, 6].

Несмотря на то, что по данным субанализа исследования ASCOT, ВАД оказалась не только значимым предиктором инсульта и коронарных событий, но и увеличивалась с возрастом [8], значение различных видов ВАД в патогенезе поражения органов-мишеней при развитии АГ в пожилом возрасте изучено недостаточно.

**Цель исследования** — определить характер патогенетических взаимосвязей между повышением ВАД и развитием ремоделирования ЛЖ и повышением жесткости сосудистой стенки при развитии АГ в пожилом возрасте.

#### Материалы и методы

В исследование было включено 122 пациента старше 65 лет (59 мужчин и 63 женщин): 84 пациента с АГ (1-й степени — 47,6%, 2-й степени — 52,4%) и 38 человек с нормальным АД. Все пациенты находились на лечении в клинике ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. В зависимости от возраста выявления повышенного АД, пациенты с АГ были разделены на 2 группы: 1-я группа включала в себя 45 человек с выявлением АГ после 65 лет (женщин — 24, мужчин — 21, средний возраст —  $71,7 \pm 2,6$  года), 2-я группа — 39 человек с выявлением АГ до 65 лет (женщин — 21, мужчин — 18, средний возраст —  $68,4 \pm 2,4$  года). Исследуемые группы были однородны по степени АГ, полу, возрасту и длительности заболевания. Средний возраст, в котором впервые была выявлена АГ, в 1-й группе составил  $69,3 \pm 2,0$  года, во 2-й —  $61,9 \pm 1,8$  года. Средняя продолжительность заболевания в 1-й и во 2-й группах была  $2,7 \pm 1,2$  и  $4,5 \pm 1,5$  года соответственно ( $p = 0,08$ ). Контрольную, 3-ю группу, составили 38 человек пожилого возраста без АГ (женщин — 18, мужчин — 20, средний возраст —  $67,5 \pm 2,0$  года).

Критериями исключения были наличие клинических признаков ишемической болезни сердца, значимых нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности III–IV функциональных классов, клинически выраженного атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета и другой тяжелой сопутствующей патологии. При включении все пациенты получали терапию, назначенную участковым терапевтом, при этом 58% пациентов выполняли врачебные назначения нерегулярно, целевой

уровень АД при поступлении в стационар не был достигнут ни у одного пациента. В стационаре всем пациентам с АГ назначалась двухкомпонентная антигипертензивная терапия, включавшая антагонист ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или антагонист рецепторов ангиотензина) и блокатор медленных кальциевых каналов (амлодипин во всех случаях). При недостижении целевых уровней АД на 2-й неделе увеличивали суточную дозу антагониста РААС, а на 3-й неделе при необходимости — дозу амлодипина, и в дальнейшем схема лечения не изменялась. Целевой уровень АД у всех пациентов был достигнут на 2–4-й неделе лечения.

Краткосрочную ВАД оценивали по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) в первые дни после поступления в стационар, среднесрочную ВАД — в течение 7 дней пребывания в стационаре по результатам измерения АД лечащим врачом в утренние часы. В период нахождения в стационаре, то есть в первые 7–12 дней исследования, проводилась также оценка выраженности ремоделирования артерий и ЛЖ. Долгосрочную вариабельность АД оценивали по результатам самоконтроля АД в период амбулаторного наблюдения в течение 10 недель после нормализации АД.

Для СМАД на плечевой артерии и определения показателей центрального аортального давления (ЦАД) использовался аппарат ВР Lab МнСДП-2 и программное обеспечение Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Краткосрочная ВАД рассчитывалась автоматически при проведении СМАД в первые дни поступления в стационар по стандартному отклонению (SD, мм рт. ст.) среднесуточных (САД 24 и диастолического АД — ДАД 24), средних дневных (SD САД и ДАД дневное) и средних ночных (SD САД и ДАД ночное) величин САД и ДАД, а также по коэффициенту вариации (КВ, %) по формуле  $KB = (SD/среднее\ АД) \times 100\%$  для среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД (КВ САД и ДАД 24, КВ САД и ДАД дневное, КВ САД и ДАД ночное). В норме у взрослых стандартные отклонения САД за сутки, день и ночь составляют менее 15,2; 15,5 и 14,8 мм рт. ст. соответственно, а ДАД — менее 12,3; 13,3 и 11,3 мм рт. ст. соответственно.

Также оценивались показатели среднесуточного ЦАД: САД (САДао, мм рт. ст.), ДАД (ДАДао, мм рт. ст.) и пульсового давления (ПДао, мм рт. ст.). Среднесрочную ВАД определяли по усредненным результатам ежедневного трехкратного измерения АД в утренние часы в течение 7 дней периода пребывания в стационаре. Долгосрочную ВАД определяли по результатам амбулаторного самокон-

троля АД в течение 10 недель после нормализации АД. Пациенты ежедневно самостоятельно измеряли АД, результаты измерений заносились в дневник. Для расчета долгосрочной ВАД использовались результаты 10 еженедельных измерений АД, выполненных в один и тот же день недели в утренние часы трехкратно на одной и той же руке в положении сидя, при этом среднее значение АД принималось за его уровень в этот день. Отмечалась высокая приверженность пациентов к процедуре исследования, отношение реального числа еженедельных измерений к ожидаемому составило 94%. Для межгрупповой сравнительной оценки среднесрочной и долгосрочной ВАД использовали показатели SD и KB. Нормативы этих показателей для индивидуальной оценки среднесрочной и долгосрочной ВАД не разработаны. Наименьшему риску общей смертности соответствует межвизитное SD САД < 4,8 мм рт. ст. [6].

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Philips HD 11 (Нидерланды) по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (2005). Вычисляли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, в норме < 95 г/м<sup>2</sup> для женщин и < 105 г/м<sup>2</sup> для мужчин), индекс относительной толщины (ИОТ) стенок ЛЖ по формуле: ИОТ ЛЖ = 2 толщины задней стенки ЛЖ / конечно-диастолический диаметр ЛЖ. При увеличении ИММЛЖ значение ИОТ ЛЖ  $\geq 0,42$  позволяет считать гипертрофию миокарда концентрической, а < 0,42 — эксцентрической. При доплерографическом исследовании трансмитрального кровотока определяли соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости наполнения в систолу предсердия (Е/А, в норме меньше 1,0), время замедления кровотока в раннюю фазу диастолы (DT, в норме не более 200 мс), время изоволюмического расслабления (IVRT, в норме не более 70–75 мс).

Для оценки основных показателей жесткости сосудистой стенки использовали прибор VaSera (VS-1000, Fukuda Denshi, Япония), который является одновременно сфигмоманометром и сфигмографом. Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, плетизмограммы на четырех конечностях (с помощью манжет), а также электрокардиограмму и фонокардиограмму. Определяли право- и левосторонний сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R-CAVI и L-CAVI, в норме < 9 м/с) и право- и левосторонний лодыжечно-плечевой индекс (R-ABI и L-ABI, в норме > 1,0), а также биологический возраст артерий.

Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании с соблюдением всех правил Хельсинкской декларации. Полученные результаты обрабатывались методами непараметрической статистики, входящими в пакет оригинальных прикладных статистических программ «Microsoft Excel» и «Statistica 10.0». Нормальность распределения показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистическая значимость межгрупповых различий показателей при множественных сравнениях между группами изучалась с помощью дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала–Уоллиса, попарные сравнения в этом же модуле — с помощью U-теста Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили при использовании коэффициента корреляции Спирмена при соответствующем ранжировании, Пирсона — в зависимости от распределения. Различия были статистически значимыми при двустороннем уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По данным СМАД, выполненного на 3–5-й день после назначения антигипертензивной терапии в стационаре, у пациентов с дебютом АГ как до 65 лет, так и старше 65 лет были зафиксированы более высокие в сравнении с пациентами контрольной группы значения САД и ДАД в течение суток, а также в дневные и ночные часы. Если у пациентов контрольной группы среднесуточные значения САД и ДАД в среднем составили  $127,8 \pm 2,2$  и  $88,6 \pm 2,1$  мм рт. ст. соответственно, то у пациентов 1-й группы —  $162,7 \pm 2,9$  /  $102,4 \pm 2,6$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ), а у пациентов 2-й группы —  $161,8 \pm 2,6$  /  $103,4 \pm 2,3$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ) соответственно. Статистически значимые отличия между 1-й и 2-й группой отсутствовали. При определении ЦАД в 1–3-й группах среднесуточные величины САД соответствовали  $159,3 \pm 3,5$ ,  $152,7 \pm 3,2$  и  $122,8 \pm 2,1$  мм рт. ст. соответственно, а ДАД —  $105,3 \pm 2,7$ ,  $103,5 \pm 2,9$  и  $87,5 \pm 2,4$  мм рт. ст. соответственно. Более высокие параметры центрального САД в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ( $p = 0,02$ ) при практически одинаковых значениях САД на периферии могли быть связаны с более высокой жесткостью и снижением эластических свойств аорты.

Параметры ВАД при СМАД в клинических группах представлены в таблице 1.

В обеих группах пациентов с АГ показатели ВАД в целом были выше, чем у пациентов контрольной группы. Однако в 1-й группе по сравнению со 2-й группой большинство параметров ВАД при

**ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
ПРИ СУТОЧНЫМ МОНИТОРИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ 1-3-й ГРУПП**

Показатель	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 38)	Р (тест Крускала- Уоллиса)	р (попарные)
SD САД 24, мм рт. ст.	16,8 ± 1,0	14,4 ± 0,8	10,1 ± 0,9	0,002	1-3 < 0,001 2-3 < 0,001 1-2 p = 0,043
SD ДАД 24, мм рт. ст.	15,6 ± 0,9	12,6 ± 0,7	9,0 ± 0,8	0,003	1-3 < 0,001 2-3 < 0,05 1-2 p = 0,048
КВ САД 24, %	15,2 ± 0,5	13,4 ± 0,4	8,2 ± 0,6	0,001	1-3 < 0,001 2-3 < 0,05 1-2 p = 0,042
КВ ДАД 24, %	14,3 ± 0,7	11,2 ± 0,5	9,4 ± 0,5	0,006	1-3 < 0,001 2-3 < 0,05 1-2 p = 0,037
SD САД дневное, мм рт. ст.	17,2 ± 0,8	14,6 ± 0,5	9,3 ± 0,6	0,005	1-3 < 0,001 2-3 < 0,01 1-2 p = 0,049
SD ДАД дневное, мм рт. ст.	13,8 ± 0,7	12,8 ± 0,6	8,0 ± 0,4	0,009	1-3 < 0,001 2-3 < 0,01 1-2 p = 0,13
КВ САД дневное, %	10,9 ± 0,6	9,4 ± 0,8	6,9 ± 0,5	0,01	1-3 < 0,001 2-3 < 0,05 1-2 p = 0,064
КВ ДАД дневное, %	12,7 ± 0,8	11,6 ± 0,5	8,5 ± 0,7	0,03	1-3 < 0,01 2-3 < 0,05 1-2 p = 0,073
SD САД ночное, мм рт. ст.	15,6 ± 0,6	13,9 ± 0,4	7,9 ± 0,5	0,01	1-3 < 0,001 2-3 < 0,01 1-2 p = 0,044
SD ДАД ночное, мм рт. ст.	13,2 ± 0,5	11,4 ± 0,7	7,1 ± 0,8	0,02	1-3 < 0,001 2-3 < 0,01 1-2 p = 0,041
КВ САД ночное, %	11,9 ± 0,4	10,2 ± 0,3	6,3 ± 0,5	0,01	1-3 < 0,01 2-3 < 0,05 1-2 p = 0,039
КВ ДАД ночное, %	13,7 ± 0,7	11,9 ± 0,5	8,8 ± 0,4	0,02	1-3 < 0,001 2-3 < 0,01 1-2 p = 0,047

**Примечание:** КВ САД — коэффициент вариации систолического артериального давления; КВ ДАД — коэффициент вариации диастолического артериального давления. Множественное сравнение показателей трех групп проведено путем дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала-Уоллиса.

СМАД были статистически значимо выше. Значимые различия отсутствовали лишь при сравнении SD ДАД, КВ САД и КВ ДАД в дневное время ( $p > 0,05$ ). Следовательно, у больных с выявлением АГ в пожилом возрасте краткосрочная вариабельность САД и ДАД при СМАД повышается, за исключением ДАД в дневное время. Среди больных

1-й группы число пациентов с высокой дневной или ночной ВАД составило 40 (88,8%), 2-й группы — 26 (66,6%) и контрольной группы — 4 (10,5%). Таким образом, высокая краткосрочная ВАД чаще всего наблюдалась у больных с выявлением АГ в возрасте старше 65 лет с значимым отличием частоты выявления по сравнению со 2-й группой ( $p = 0,02$ )

## ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ 1–3-й ГРУПП

Показатель	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 38)	p*
R-CAVI, м/с	9,6 ± 0,3	8,7 ± 0,2	6,5 ± 0,4	1-к < 0,05 2-к < 0,05 1–2 p = 0,047
L-CAVI, м/с	9,5 ± 0,4	8,1 ± 0,3	6,8 ± 0,3	1-к < 0,05 2-к < 0,05 1–2 p = 0,049
R-ABI	1,1 ± 0,04	1,0 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1-к > 0,05 2-к > 0,05 1–2 p = 0,99
L-ABI	0,9 ± 0,06	0,8 ± 0,08	0,87 ± 0,08	1-к > 0,05 2-к > 0,05 1–2 p = 0,98
Биологический возраст артерий (лет)	88,5 ± 2,7	76,8 ± 2,4	68,9 ± 2,1	1-к < 0,05 2-к < 0,05 1–2 p = 0,034

**Примечание:** \* — доверительная вероятность различий между группами с использованием критерия Манна–Уитни.

и контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Следует отметить отсутствие повышения вариабельности САД и ДАД у пациентов 3-й группы пожилого возраста без АГ.

Для оценки среднесрочной и долгосрочной ВАД проводилось сравнение межгрупповых различий усредненных значений SD и KB, поскольку нормативы этих показателей для индивидуальной оценки среднесрочной и долгосрочной ВАД не разработаны. Показатели среднесрочной ВАД у пациентов 1-й и 2-й групп были увеличены ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. В контрольной группе у пациентов пожилого возраста без АГ среднее значение SD САД составило  $3,5 \pm 0,2$  мм рт. ст., SD ДАД —  $3,0 \pm 0,3$  мм рт. ст., в 1-й группе —  $13,6 \pm 0,3$  и  $9,5 \pm 0,4$  мм рт. ст., во 2-й группе —  $11,0 \pm 0,2$  и  $8,8 \pm 0,4$  мм рт. ст. соответственно. Таким образом, у больных 1-й и 2-й групп среднесрочное SD САД было выше ( $p < 0,05$ ) критического значения  $4,8$  мм рт. ст., что согласно результатам исследования NHANES III означало наличие повышенного риска общей смертности [6]. Значения SD САД и KB САД в 1-й группе по сравнению со 2-й группой были повышены на  $24,6\%$  ( $p = 0,036$ ) и  $18,4\%$  ( $p = 0,042$ ) соответственно. Параметры среднесрочной вариабельности ДАД между 1-й и 2-й группами не отличались ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у пациентов с выявлением АГ в пожилом возрасте выявлена наибольшая степень статистически значимого повышения ( $p < 0,05$ ) среднесрочной вариабельности САД по сравнению с остальными исследуемыми группами.

Средние значения показателей долгосрочной ВАД так же, как и показатели среднесрочной ВАД, у больных 3-й группы не превышали нормальные значения: SD САД —  $1,7 \pm 0,3$  мм рт. ст., SD ДАД —  $1,1 \pm 0,1$  мм рт. ст. Пациенты 1-й группы характеризовались значимым увеличением параметров долгосрочной ВАД: средние значения SD САД и SD ДАД составили  $16,9 \pm 2,3$  ( $p < 0,001$ ) и  $13,8 \pm 1,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) соответственно, по сравнению с контрольной группой. Во 2-й группе прирост этих показателей по сравнению с контролем был в 2 раза менее выраженным, чем в 1-й группе. У больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой имело место выраженное и статистически значимое повышение долгосрочной ВАД: SD САД — на  $98\%$  ( $p < 0,01$ ), KB САД — на  $109\%$  ( $p < 0,01$ ), SD ДАД — на  $148\%$  ( $p < 0,01$ ), KB ДАД — на  $134\%$  ( $p < 0,01$ ). Таким образом, у больных 1-й группы с дебютом АГ в пожилом возрасте отмечалась наибольшая степень повышения всех видов ВАД по сравнению с остальными исследуемыми группами.

У всех пациентов оценивалось изменение жесткости сосудистой стенки, при этом одноили двустороннее превышение значения верхней границы нормы показателей жесткости стенки магистральных артерий CAVI или ABI, наряду с превышением биологического возраста артерий по отношению к паспортному, расценивалось нами как повышение жесткости сосудистой стенки и как косвенное доказательство сосудистого ремоделирования (табл. 2).

Частота повышения жесткости артерий в 1-й группе пациентов была выше, чем во 2-й группе — у 36 (80%) и 22 (56,4%) человек соответственно ( $p = 0,037$ ). В 3-й группе частота сосудистого ремоделирования имела место лишь у 5 (13,1%) человек. Средние значения показателя CAVI справа и слева у пациентов 1-й группы превышали как верхнюю границу нормы, так и аналогичные значения пациентов 2-й и контрольной группы соответственно ( $p < 0,05$ ). В 3-й группе величины ABI у всех пациентов находились в пределах нормы, а в 1-й и 2-й группах незначительно превышали нормативные значения при отсутствии межгрупповых различий и отличий от 3-й группы соответственно ( $p > 0,05$ ) — значения R-ABI были повышены у 10 пациентов (22%) 1-й группы и у 9 пациентов (23%) 2-й группы.

При сравнении среднего паспортного и биологического возраста артерий в 1-й группе было отмечено увеличение биологического возраста артерий на 14,5% ( $p = 0,005$ ), во 2-й группе — на 7,6% ( $p = 0,01$ ). Несоответствие паспортного возраста больных и биологического возраста артерий (пожилой и старческий возрастной период) наблюдалось в 1-й группе чаще, чем во 2-й группе: у 29 (87,9%) и 16 (51,6%) больных соответственно ( $p = 0,0015$ ). В контрольной группе такое несоответствие встречалось редко — у 4 (13,3%) пациентов. Таким образом, ремоделирование сосудистой стенки крупных артерий в группе пациентов с выявлением АГ в возрасте старше 65 лет было более выраженным по сравнению с пациентами, у которых АГ дебютировала до 65 лет, несмотря на несущественную разницу среднего возраста —  $71,7 \pm 2,6$  и  $68,4 \pm 2,4$  года со-

Таблица 3

**КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВАРИАбельНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ 1-й И 2-й ГРУПП**

Показатель	1-я группа (n = 45)		2-я группа (n = 39)	
	R-CAVI	L-CAVI	R-CAVI	L-CAVI
SD САД 24	0,25	0,19	0,18	0,15
SD ДАД 24	0,23	0,24	0,24	0,21
Среднесрочная SD САД	0,45*	0,42*	0,32*	0,33*
Среднесрочная SD ДАД	0,54*	0,57*	0,42*	0,45*
Долгосрочная SD САД	0,58*	0,59*	0,39*	0,35*
Долгосрочная SD ДАД	0,62*	0,65*	0,47	0,44*

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; \* — статистически значимая корреляция при  $p < 0,05$ .

Таблица 4

**ПАРАМЕТРЫ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КВАРТИЛЯ СРЕДНЕСРОЧНОЙ И ДОЛГОСРОЧНОЙ ВАРИАбельНОСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Параметр	Нижний квартиль [0; 25]	Межквартильный диапазон [25; 75]	Верхний квартиль [75; 100]
Среднесрочная SD ДАД			
R-CAVI, м/с	$8,4 \pm 0,45$	$9,9 \pm 0,54^*$	$11,7 \pm 0,71^{*\circ}$
L-CAVI, м/с	$8,2 \pm 0,67$	$10,3 \pm 0,61^*$	$11,6 \pm 0,53^{*\circ}$
Биологический возраст артерий (лет)	$75,3 \pm 2,13$	$84,4 \pm 2,32^*$	$89,2 \pm 2,09^{*\circ}$
Долгосрочная SD ДАД			
R-CAVI, м/с	$8,6 \pm 0,47$	$10,2 \pm 0,52^*$	$12,3 \pm 0,84^{*\circ}$
L-CAVI, м/с	$8,3 \pm 0,52$	$10,5 \pm 0,58^*$	$12,1 \pm 0,73^{*\circ}$
Биологический возраст артерий (лет)	$76,6 \pm 1,84$	$87,8 \pm 2,05^*$	$90,5 \pm 2,17^*$

**Примечание:** ДАД — диастолическое артериальное давление; \* — значимые отличия по сравнению с первым квартилем при  $p < 0,05$ ; ° — по сравнению с межквартильным диапазоном при  $p < 0,05$ .

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У БОЛЬНЫХ 1-3-й ГРУПП**

Показатель	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 38)	р
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	150,7 ± 6,2	122,3 ± 6,1	82,1 ± 3,2	1-к < 0,001 2-к < 0,001 1-2 < 0,05
ИОТ ЛЖ	0,50 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,34 ± 0,01	1-к < 0,001 2-к < 0,001 1-2 < 0,05

**Примечание:** ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЛЖ — индекс относительной толщины.

ответственно, и продолжительности заболевания —  $2,7 \pm 1,2$  и  $4,5 \pm 1,5$  года соответственно. Принимая во внимание, что ВАД в той или иной степени оказалась повышенной у всех обследованных больных старше 65 лет с наличием АГ, нами проведен поиск корреляций между показателями ВАД и сердечно-лодыжечным индексом САVI, отражающим жесткость сосудистой стенки (табл. 3).

Между вариабельностью САД и ДАД при СМАД и сердечно-лодыжечными индексами с обеих сторон значимых корреляций установлено не было. Тесная связь повышения жесткости сосудистой стенки с долгосрочной вариабельностью ДАД была установлена в 1-й группе больных АГ (для R-CAVI —  $r = 0,62$  при  $p < 0,05$ , для L-CAVI —  $r = 0,65$  при  $p < 0,05$ ).

После установления влияния среднесрочной и долгосрочной вариабельности ДАД на параметры сосудистого ремоделирования были изучены изменения величин R-CAVI, L-CAVI и биологического возраста артерий при колебании вариабельности ДАД в нижнем квартиле, межквартильном диапазоне и верхнем квартиле (табл. 4).

Анализ результатов позволил установить, что с повышением среднесрочной и долгосрочной вариабельности ДАД величины R-CAVI, L-CAVI и биологического возраста артерий у больных АГ повышались. Причем при распределении долгосрочной вариабельности ДАД в верхнем квартиле величины R-CAVI, L-CAVI и биологического возраста артерий были выше, чем у больных при колебании в верхнем диапазоне среднесрочной вариабельности ДАД. Данное обстоятельство свидетельствовало о том, что жесткость сосудистой стенки является одной из причин повышения долгосрочной вариабельности ДАД.

По расчетным показателям ИММЛЖ и ИОТ ЛЖ определяли тип ремоделирования ЛЖ у исследуемых пациентов (табл. 5). У 32 (71,1%) больных 1-й группы и 19 (48,7%) больных 2-й

группы была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) 1-го типа с замедленным расслаблением. Среди пациентов 1-й группы ДДЛЖ 1-го типа сочеталась с концентрической гипертрофией ЛЖ у 13 (40,6%), с эксцентрической гипертрофией — у 3 (9,4%), с концентрическим ремоделированием — у 16 (50%). Во 2-й группе пациентов были зафиксированы аналогичные сочетания ДДЛЖ 1-го типа с концентрической гипертрофией ЛЖ у 9 (47,3%), с эксцентрической гипертрофией — у 2 (10,5%) и с концентрическим ремоделированием — у 8 (42,2%) пациентов. Таким образом, по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп, у пациентов 1-й группы с выявлением АГ в пожилом возрасте чаще развивалась ДДЛЖ 1-го типа ( $p = 0,046$ ) в сочетании со структурным ремоделированием ЛЖ.

При корреляционном анализе статистически значимая прямая связь показателей ремоделирования ЛЖ была установлена со среднесрочной и долгосрочной ВАД. Наибольшая теснота связи была выявлена между долгосрочным SD САД и показателями ИММЛЖ и ИОТ ЛЖ. Коэффициенты корреляции между ВАД и параметрами ремоделирования ЛЖ представлены в таблице 6.

После установления влияния среднесрочной и долгосрочной вариабельности САД на параметры сердечного ремоделирования были изучены изменения величин индекса массы тела (ИМТ) и относительной толщины стенки ЛЖ в зависимости от колебаний вариабельности САД в нижнем квартиле, межквартильном диапазоне и верхнем квартиле (табл. 7).

Анализ результатов позволил установить, что с повышением среднесрочной и долгосрочной вариабельности САД величины ИМТ и ИОТ ЛЖ у больных АГ повышались. Причем при распределении долгосрочной вариабельности САД в верхнем квартиле величины ИМТ и ИОТ ЛЖ были выше, чем у больных при колебании в верхнем диапа-

Таблица 6

**КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВАРИАбельНОСТИ  
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Показатель	1-я группа (n = 45)		2-я группа (n = 39)	
	ИММЛЖ	ИОТ ЛЖ	ИММЛЖ	ИОТ ЛЖ
SD САД 24	0,22	0,24	0,21	0,19
SD ДАД 24	0,25	0,23	0,18	0,17
Среднесрочная SD САД	0,51*	0,58*	0,27	0,31
Среднесрочная SD ДАД	0,44*	0,53*	0,25	0,26
Долгосрочная SD САД	0,50*	0,54*	0,48*	0,50*
Долгосрочная SD ДАД	0,42*	0,47*	0,45*	0,48*

**Примечание:** ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЛЖ — индекс относительной толщины; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; \* — статистически значимая корреляция при  $p < 0,05$ .

Таблица 7

**ПАРАМЕТРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КВАРТИЛЯ СРЕДНЕСРОЧНОЙ И ДОЛГОСРОЧНОЙ ВАРИАбельНОСТИ  
СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Параметр	Нижний квартиль [0; 25]	Межквартильный диапазон [25; 75]	Верхний квартиль [75; 100]
Среднесрочная вариабельность ДАД			
ИММЛЖ г/м <sup>2</sup>	131,3 ± 2,4	136,1 ± 2,0*	146,5 ± 2,7*°
ОТС ЛЖ	0,44 ± 0,001	0,45 ± 0,003	0,48 ± 0,001*
Долгосрочная вариабельность ДАД			
ИММЛЖ г/м <sup>2</sup>	129,4 ± 1,9	137,2 ± 2,1*	145,7 ± 2,5*°
ОТС ЛЖ	0,43 ± 0,002	0,46 ± 0,001	0,48 ± 0,002*

**Примечание:** ДАД — диастолическое артериальное давление; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка; \* — значимые отличия по сравнению с первым квартилем при  $p < 0,05$ ; ° — по сравнению с межквартильным диапазоном при  $p < 0,05$ .

зоне среднесрочной вариабельности САД. Данное обстоятельство свидетельствовало о том, что долгосрочная вариабельность САД оказывала наибольшее влияние на параметры геометрической формы ЛЖ.

Возраст, в котором возникает АГ, имеет большое значение в развитии ремоделирования сердца и сосудов. В нашем исследовании наибольшие изменения со стороны ЛЖ и сосудов выявлены у пациентов с дебютом АГ в возрасте старше 65 лет. Учитывая небольшую продолжительность заболевания и относительно невысокую степень АГ (легкая или умеренная), можно предположить, что повышенная жесткость артерий у пациентов 1-й группы была скорее причиной, чем следствием развития АГ. Косвенно это подтверждает обнаружение самых высоких параметров ЦАД у пациентов этой группы.

Имеется все больше данных о неблагоприятном значении повышения ВАД для риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно ин-

сульта, даже у лиц с контролируемой АГ [8]. Как показало наше исследование, повышение ВАД оказалось характерным признаком течения АГ в пожилом возрасте, однако в группе пациентов с выявлением АГ в возрасте старше 65 лет отмечалась наибольшая степень повышения всех видов ВАД по сравнению с остальными исследуемыми группами.

В литературе имеются немногочисленные доказательства значения межвизитной ВАД для сердечно-сосудистых исходов у пожилых пациентов. Показана взаимосвязь долгосрочной вариабельности САД с повышенным риском сосудистой и общей смертности и инфаркта миокарда [9, 10]. При этом по данным субанализа исследования PROSPER [11] у пожилых больных вариабельность ДАД являлась более сильным предиктором общей смертности, чем вариабельность САД.

Взаимосвязь краткосрочной ВАД с параметрами жесткости сосудистой стенки хорошо известна. Считается, что краткосрочная ВАД, оцениваемая

по результатам СМАД, настолько тесно связана с жесткостью артерий, что может быть полезной для ее оценки [12]. Однако имеется меньше доказательств взаимосвязи средне- и долгосрочной ВАД и ее компонентов с сердечно-сосудистым ремоделированием.

Выявленные в нашем исследовании прямые связи между показателями ВАД, жесткости артерий и ремоделирования ЛЖ указывают, с одной стороны, на участие повышенной ВАД в патогенезе ремоделирования сердца и сосудов, а с другой — на значение жесткости артерий в повышении ВАД в пожилом возрасте. При этом повышение средне-срочной и долгосрочной ВАД оказалось более тесно и выражено связанным с ремоделированием сердца и сосудов, чем повышение краткосрочной ВАД, определяемой при СМАД. Наиболее отчетливая взаимосвязь средне- и долгосрочной вариабельности САД и ДАД и ремоделирования ЛЖ и артериальных сосудов была выявлена у лиц с АГ, выявленной в возрасте старше 65 лет. Наибольшее влияние на повышение жесткости артерий оказывало повышение долгосрочной вариабельности ДАД, а на ремоделирование ЛЖ — повышение долгосрочной вариабельности САД. Таким образом, жесткость артерий может иметь значение для повышения не только краткосрочной, но и долгосрочной ВАД.

### Заключение

В настоящее время оценка долгосрочной ВАД не используется практикующими врачами. Однако при ведении пациента с АГ необходим динамический контроль не только уровня достигнутого АД, но и оценка стабильности достигнутого антигипертензивного эффекта с уделением особого внимания выполнению повторных клинических измерений АД и широкому внедрению самоконтроля АД. Пациенты со значительными колебаниями АД, как вероятные кандидаты для развития или прогрессирования поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, будут нуждаться в коррекции лечения. Результаты научных исследований должны стать стимулом для внедрения в практическое здравоохранение методов оценки как краткосрочной, так и долгосрочной ВАД для оценки сердечно-сосудистого риска и прогнозирования поражения органов-мишеней у больных АГ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4 (3):547–552.
2. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging: New Perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65A(10):1028–1041. doi: 10.1093/gerona/g1q113
3. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57 (20):2037–2114.
4. Parati GI, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(5):421–431.
5. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. For the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet.* 2005;366(9489):907–13.
6. Muntner P, Schimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension.* 2011;57(2):160–6.
7. Parati G1, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(3):143–55.
8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895–905.
9. Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM et al. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *J Hypertens.* 2014;32(3):525–33. doi: 10.1097/HJH.000000000000028
10. Suchy-Dacey AM, Wallace ER, Mitchell SV, Aguilar M, Gottesman RF, Rice K et al. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. *Am J Hypertens.* 2013;26 (10):1210–7.
11. Poortvliet RK, Ford I, Lloyd SM, Sattar N, Mooijaart SP, de Craen AJ et al. Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS One.* 2012;7(12): e52438. doi: 10.1371/journal.pone.0052438
12. García-García A, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodríguez-Sánchez E et al. Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2013;18(2):101–6. doi: 10.1097/MBP.0b013e32835ebc58

### Информация об авторах

Кастанаян Александр Алексаносович — заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Железняк Елена Ивановна — ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Хагуш Астанда Константиновна — аспирант кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Демидова Александра Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской и биологической физики ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Карташова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Жулитов Антон Юрьевич — ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

**Author information**

Alexander A. Kastanayan, MD, Head, Department of Internal Medicine № 2, Rostov State Medical University;

Elena I. Zheleznyak, MD, Assistant, Department of Internal Medicine № 2, Rostov State Medical University;

Astanda K. Hagush, MD, Graduate Student, Department of Internal Medicine № 2, Rostov State Medical University;

Alexandra A. Demidova, MD, Associate Professor, Medical and Biological Physics Department, Rostov State Medical University;

Elena A. Kartashova, MD, Assistant, Department of Internal Medicine № 2, Rostov State Medical University;

Anton Y. Zhulitov, MD, Assistant, Department of Internal Medicine № 2, Rostov State Medical University.

## Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом, пути медикаментозной коррекции

Н. С. Скаржинская, А. И. Чесникова, В. А. Сафроненко

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

**Контактная информация:**

Скаржинская Наталья Сергеевна,  
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава  
России, пер. Нахичеванский, д. 29,  
Ростов-на-Дону, 344022.  
Тел.: +7(863)222-04-25.  
E-mail: rostov-ossn@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
01.08.16 и принята к печати 12.08.16.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучить особенности суточного профиля артериального давления (АД), вариабельности сердечного ритма и структурно-функционального ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и гипотиреозом, а также оценить эффективность различных схем антигипертензивной терапии. **Материалы и методы.** В исследование включены 150 пациентов в возрасте 52–75 лет: основная группа — 31 пациент с АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации, первая группа сравнения — 30 больных АГ без гипотиреоза, вторая группа сравнения — 22 пациента с первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации без АГ, третья группа — 73 пациента с АГ и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации и контрольная группа — 14 человек без сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и патологии щитовидной железы. Больные с АГ и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации в течение 12 недель получали антигипертензивную терапию: пациенты 1-й подгруппы (n = 25) — рамиприл и метопролола сукцинат, 2-й подгруппы (n = 24) — рамиприл и амлодипин, 3-й подгруппы (n = 24) — метопролола сукцинат и амлодипин. В динамике определяли уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина, проводили суточное мониторирование АД, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиографическое исследование. **Результаты.** У пациентов с АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации в сравнении с больными АГ без гипотиреоза: 1) выявлены статистически значимо более высокие значения показателей систолического и диастолического АД, индекса времени и индекса площади во все временные промежутки, вариабельности АД, высокий процент больных с ночной гипертензией; 2) установлено повышение активности вагусных влияний в регуляции сердечного ритма, однако для больных АГ и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации характерна активация симпатической нервной системы; 3) определены более выраженные изменения структурно-функциональных параметров ЛЖ, преобладание ремоделирования ЛЖ по типу концентрической гипертрофии миокарда (71 % случаев). Применение комбинированной терапии ИАПФ и β-адреноблокатора у больных АГ и гипотиреозом в стадии компенсации сопровождалось не только стойким антигипертензивным эффектом и положительным влиянием на структурно-функциональные показатели ЛЖ, но и улучшением вариабельности сердечного ритма. **Заключение.** Выявленные особенности АГ у больных первичным

гипотиреозом при разном функциональном состоянии щитовидной железы позволяют оптимизировать выбор комбинированной антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, первичный гипотиреоз, антигипертензивная терапия

Для цитирования: Скаржинская Н. С., Чесникова А. И., Сафроненко В. А. Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом, пути медикаментозной коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(4):401–413. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-401-413.

---

---

## Arterial hypertension in patients with hypothyroidism, management strategies

N. S. Skarzhinskaya, A. I. Chesnikova, V. A. Safronenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Corresponding author:**

Natalia S. Skarzhinsky,  
Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevansky avenue,  
Rostov-on-Don, 344022 Russia.  
Phone: +7(863)222-04-25,  
E-mail: rostov-ossn@yandex.ru

Received 1 August 2016;  
accepted 12 August 2016.

---

---

### Abstract

**Objective.** To study a circadian profile of blood pressure (BP), heart rate variability, and structural and functional remodeling of the left ventricle (LV) in patients with arterial hypertension (HTN) and hypothyroidism, as well as to evaluate the efficiency of various schemes of antihypertensive therapy. **Design and methods.** The study included 150 patients aged 52–75 years: the main group — 31 patients with HTN and primary hypothyroidism in the decompensation stage, the first comparison group — 30 patients with HTN without hypothyroidism, the second comparison group — 22 patients with primary decompensated hypothyroidism without HTN, the third group — 73 patients with HTN and compensated hypothyroidism, and the control group — 14 people without cardiovascular disease, HTN and thyroid disease. Patients with HTN and compensated hypothyroidism received the following antihypertensive therapy for 12 weeks: patients of the 1<sup>st</sup> subgroup (n = 25) — ramipril and metoprolol succinate, 2<sup>nd</sup> subgroup (n = 24) — ramipril and amlodipine, 3<sup>rd</sup> subgroup (n = 24) — metoprolol succinate and amlodipine. At baseline and at follow-up, the levels of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine, ambulatory BP monitoring, Holter ECG monitoring, echocardiography were performed. **Results.** Hypertensive patients with primary decompensated hypothyroidism compared to those without hypothyroidism demonstrated: 1) significantly higher values of systolic and diastolic BP, the time index and the square index at all time intervals, BP variability, and a higher rate of nocturnal hypertension; 2) an increase in the vagal activity, compared to the sympathetic activation in hypertensive patients with compensated hypothyroidism; 3) more pronounced changes in the LV structure and function, higher prevalence of LV concentric remodeling (71%). Combination therapy of ACE inhibitors and beta-blocker in hypertensive patients with compensated hypothyroidism led to a persistent decrease in BP, as well as to positive changes in LV structure and function, and to an improvement in heart rate variability. **Conclusions.** Our findings can be used for optimization of HTN in patients with primary hypothyroidism and different thyroid function level.

**Key words:** arterial hypertension, primary hypothyroidism, antihypertensive therapy

For citation: Skarzhinskaya NS, Chesnikova AI, Safronenko VA. Arterial hypertension in hypothyroidism, management strategies. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(4):401–413. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-401-413.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из актуальнейших проблем практического здравоохранения в связи с ее широкой распространенностью и высоким риском осложнений. Достаточно велико и количество пациентов, обращающихся в последние годы в специализированные учреждения по поводу гипотиреоза, причем у многих из них (27–50%) регистрируется сопутствующая АГ [1, 2].

Как известно, клинически выраженный гипотиреоз оказывает существенное влияние на гемодинамические и структурно-функциональные параметры сердца. [3, 4]. Однако данные о влиянии дефицита тиреоидных гормонов, а также гормонозаместительной терапии на морфометрические параметры левого желудочка (ЛЖ) противоречивы. В одном из наиболее известных эпидемиологических когортных исследований — Фрамингемском, включившем 1376 участников в среднем возрасте 69 лет, была изучена связь между функцией щитовидной железы и эхокардиографическими показателями структуры и функции ЛЖ, при этом не было установлено влияния концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови на структурные показатели ЛЖ [5]. Однако в работах других отечественных и зарубежных авторов описано структурно-функциональное ремоделирование миокарда при гипотиреозе [6–9]. Так, N. Radondi и соавторы (2008) в ходе длительного исследования (Cardiovascular Health Study) показали, что уже через 5 лет у лиц с субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ более 10 МЕ/л отмечалось увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [6]. Остаются противоречивыми данные о структурно-геометрической перестройке миокарда у больных с сочетанием АГ и пониженной функции щитовидной железы [9]. В настоящее время недостаточно изучен вопрос о взаимоотношении АГ и гиподисфункции щитовидной железы. В ряде исследований показано, что гормонозаместительная терапия может приводить к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) у больных с АГ и гипотиреозом, регрессу ремоделирования ЛЖ [9–13]. Вместе с тем известно, что и после восстановления функции щитовидной железы сохраняется стойкая АГ, требующая медикаментозной коррекции [14–16].

Фармакотерапия АГ при гипотиреозе с учетом патогенеза гемодинамических изменений изучена немногими исследователями. В основном в литературе приводятся данные об антигипертензивной эффективности антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с гипотиреозом и АГ

[15, 17]. Вместе с тем некоторые авторы указывают на развитие тахикардии и увеличение вариабельности АД на фоне применения комбинации антагонистов кальция и ИАПФ в сочетании с левотироксинами, что расценивают как следствие негативного влияния левотироксина на сердечно-сосудистую систему [15]. Сохраняются спорные суждения о целесообразности применения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных АГ и гипотиреозом [16]. Недостаточно изучена эффективность различных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных АГ и первичным гипотиреозом на фоне гормонозаместительной терапии.

Таким образом, несмотря на внимание исследователей к проблеме АГ в условиях коморбидности, сохраняется актуальность изучения особенностей АГ у больных первичным гипотиреозом, особенно на фоне гормонозаместительной терапии, что позволит оптимизировать выбор антигипертензивных препаратов.

**Цель исследования** — изучить особенности суточного профиля АД, вариабельности сердечного ритма (ВСР) и структурно-функционального ремоделирования ЛЖ у больных АГ и гипотиреозом, а также оценить эффективность различных схем антигипертензивной терапии.

#### Материалы и методы

В исследование включены 150 человек в возрасте 52–75 лет, которые в зависимости от наличия АГ и первичного гипотиреоза были разделены на 5 групп: основную группу — 31 пациент с АГ 1–2 степени и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации, первую группу сравнения — 30 больных с АГ 1–2-й степени без патологии щитовидной железы, вторую группу сравнения — 22 пациента с первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации без АГ, третью группу сравнения — 73 пациента с АГ 1–2-й степени и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации и контрольную группу — 14 человек без сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и патологии щитовидной железы. Наличие нескольких групп сравнения позволит оценить вклад, с одной стороны, АГ, с другой — гиподисфункции щитовидной железы в формирование особенностей суточного профиля АД, ВСР и развитие структурно-функционального ремоделирования сердца при сочетанной патологии. Важно подчеркнуть, что группы были сопоставимы по степени и длительности АГ. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Группа / Показатель	Контрольная группа (n = 14)	Больные АГ без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения, n = 30)	Больные первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации без АГ (2-я группа сравнения, n = 22)	Больные АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации (основная группа, n = 3)	Больные АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации (3-я группа сравнения, n = 73)
Возраст, годы	57,87 ± 4,51	59,86 ± 3,05	58,14 ± 2,01 лет	61,03 ± 3,01	61,84 ± 2,04
Мужчины, %	57,1%	31,8%	18,2%	12,5%	13,7%
Женщины, %	42,9%	68,2%	81,8%	87,5%	86,3%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,12 ± 5,18	27,32 ± 4,42	28,97 ± 3,02	28,17 ± 5,12	27,07 ± 4,19
САД офисное, мм рт. ст.	117,85 ± 3,17	148,63 ± 2,25	119,51 ± 2,08	151,46 ± 3,23	149,46 ± 10,23
ДАД офисное, мм рт. ст.	74,24 ± 1,19	92,69 ± 2,61	77,14 ± 2,01	93,88 ± 2,43	91,88 ± 7,43
ЧСС, уд/мин	70,47 ± 1,24	75,43 ± 1,63	61,05 ± 1,12	65,65 ± 0,91	73,65 ± 1,49
1-я степень АГ, %	—	33,3%	—	32,3%	28,8%
2-я степень АГ, %	—	66,7%	—	67,7%	71,2%
Длительность АГ, годы	—	8,6 ± 2,10	—	8,9 ± 2,38	9,6 ± 2,31
Длительность ГТ, годы	—	—	—	—	5,4 ± 2,46
ТТГ, мМЕ/л	3,05 ± 0,59	2,84 ± 0,15	19,16 ± 5,10	21,04 ± 3,11	3,97 ± 0,82
Св. Т <sub>4</sub> , пМоль/л	—	—	4,81 ± 1,24	5,24 ± 1,18	15,46 ± 2,31

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ГТ — гипотиреоз; Св. Т<sub>4</sub> — тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон.

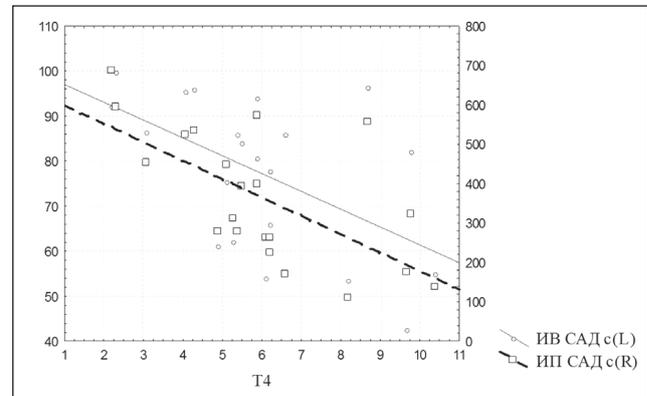
С целью оценки эффективности применения различных схем антигипертензивной терапии все больные с АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации были распределены в 3 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы (n = 25) получали ИАПФ рамиприл (Хартил, EGIS) в суточной дозе 5,0–10 мг и β-адреноблокатор метопролола сукцинат (Беталок ЗОК, AstraZeneca) в суточной дозе 25–100 мг, пациенты 2-й подгруппы (n = 24) — ИАПФ рамиприл (Хартил, EGIS) в дозе 5–10 мг в сутки и блокатор медленных кальциевых каналов (БМК) амлодипин (Тенокс, KRRK) 5,0–10 мг в сутки, больные 3-й подгруппы (n = 24) — метопролола сукцинат (Беталок ЗОК, AstraZeneca) 25–100 мг в сутки и амлодипин (Тенокс, KRRK) 5,0–10 мг в сутки. Предшествующая терапия у всех включенных в исследование пациентов отсутствовала или была нерегулярной. Титрование дозы препаратов проводили с учетом степени АГ. Динамическое наблюдение осуществляли в течение 12 недель.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

На этапе включения и через 12 недель терапии больным проводилось клиничко-лабораторное обследование, включавшее определение уровня ТТГ и свободного тироксина (Т<sub>4</sub>), ультразвуковое исследование щитовидной железы, суточное мониторирование АД (СМАД), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), эхокардиографическое (ЭхоКГ) и доплерэхокардиографическое исследования. СМАД выполняли осциллометрическим методом с использованием аппарата «Vplar» («Петр Телегин», Нижний Новгород). ЭхоКГ исследование проводили по стандартной методике на ультразвуковом аппарате Sonos-7500 (Philips, США) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц и одно-, двумерного доплеровского и цветного доплеровского режи-

мов. С целью анализа ВСР проводили холтеровское ЭКГ-мониторирование с использованием носимого трехканального кардиомонитора «Валента» (НПП «Нео», Санкт-Петербург). В области временного анализа оценивали следующие показатели: мода (M), амплитуда моды (AMo), вариационный размах (BP), стандартное отклонение от среднего R-R интервала (SDNN), квадратный корень разностей последовательных R-R интервалов (RMSSD), процент последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс (PNN50%), вегетативный показатель ритма (BIP), индекс вегетативного равновесия (ИВР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), индекс напряжения регуляторных систем (ИН). В области спектрального анализа определялись: общая мощность волн спектра от 0 до 0,40 Гц (TP), мощность волн высокой частоты — 0,15–0,40 Гц (HF), мощность волн низкой частоты — 0,15–0,04 Гц (LF), мощность волн очень низкой частоты — 0,04–0,0033 Гц (VLF), коэффициент вегетативного баланса LF/HF.

**Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнем свободного тироксина ( $T_4$ ) и индексом времени систолического артериального давления, индексом площади систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации**



**Примечание:**  $T_4$  — свободный тироксин; ИВ — индекс времени; САД — систолическое артериальное давление; ИП — индекс площади;  $r = -0,64$ ;  $p = 0,001$ .

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП**

Группа / Показатель	Контрольная группа (n = 14)	Больные АГ без патологии щитовидной железы (1-я группа с равнения, n = 30)	Больные АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации (основная группа, n = 31)	Больные АГ и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации (3-я группа сравнения, n = 73)
САД сутки, мм рт. ст.	116,25 ± 2,87	142,65 ± 3,07•	149,24 ± 1,98•*	142,69 ± 1,01•▲
ДАД сутки, мм рт. ст.	71,21 ± 1,23	84,67 ± 1,96•	89,52 ± 1,82•*	84,09 ± 1,15•▲
макс. САД сутки, мм рт. ст.	149,40 ± 3,27	161,51 ± 4,03•	173,76 ± 3,07•*	163,20 ± 2,01•▲
макс. ДАД сутки, мм рт. ст.	103,80 ± 5,36	109,46 ± 2,66•	118,19 ± 2,98•*	108,02 ± 1,78•▲
среднее АД сутки, мм рт. ст.	92,38 ± 4,71	95,53 ± 2,31•	109,90 ± 2,20•*	104,59 ± 1,25•
ПАД сутки, мм рт. ст.	47,12 ± 1,67	53,77 ± 2,07	60,19 ± 1,64•*	58,58 ± 1,37•
ИВ САД сутки, %	5,42 ± 1,89	64,18 ± 5,47•	77,25 ± 3,71•*	65,49 ± 2,48•▲
ИВ ДАД сутки, %	4,62 ± 1,43	55,71 ± 5,72•	65,43 ± 4,01•*	44,31 ± 3,46•*▲
ИП САД сутки	1,21 ± 0,20	320,48 ± 58,53•	365,06 ± 36,55•*	240,20 ± 17,97•▲
ИП ДАД сутки	0,32 ± 0,10	119,98 ± 30,09•	174,34 ± 21,63•*	148,22 ± 13,52•▲

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ИВ — индекс времени; ИП — индекс площади; • —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой сравнения; ▲ —  $p < 0,05$  по сравнению с основной группой.

## ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА (ФОНОВАЯ ПРОБА)

Группа / Показатель	Контрольная группа (n = 14)	Больные АГ без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения, n = 30)	Больные первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации без АГ (2-я группа сравнения, n = 22)	Больные АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации (основная группа, n = 31)	Больные АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации (3-я группа сравнения, n = 73)
BP, с	0,24 ± 0,01	0,33 ± 0,18*	0,24 ± 0,11*	0,25 ± 0,23*	0,33 ± 0,03*^▲
ИБР, у. е.	107,21 ± 14,17	172,17 ± 12,58*	139,05 ± 12,22*	143,12 ± 10,02*	186,58 ± 30,17*^▲
ВПР, у. е.	3,44 ± 1,31	5,39 ± 1,87*	4,68 ± 1,16*	4,92 ± 1,02*	5,47 ± 0,49*^▲
SDNN, мсек	103,03 ± 1,00	44,60 ± 1,65*	46,19 ± 2,09*	39,42 ± 2,45*	46,82 ± 7,95*
RMSSD, мсек	50,09 ± 1,04	28,15 ± 2,09*	43,15 ± 1,21*	53,75 ± 1,82*	34,57 ± 2,57*^▲
pNN50, %	6,24 ± 2,71	2,09 ± 1,09*	4,10 ± 0,19*	5,00 ± 0,25*	3,92 ± 1,41*^▲
VLF, %	37,02 ± 1,31	49,2 ± 1,31	48,3 ± 1,11	49,8 ± 1,88*	35,11 ± 3,93
LF, %	30,25 ± 4,81	42,8 ± 4,81*	23,77 ± 2,26*	20,39 ± 2,87*	51,04 ± 3,59*^▲
HF, %	31,54 ± 1,61	7,5 ± 1,61	28,0 ± 0,96*	30,54 ± 1,56*	12,86 ± 1,56*^▲

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; BP — вариационный размах; ИБР — индекс вегетативного равновесия; ВПР — вегетативный показатель ритма; SDNN — стандартное отклонение от среднего R-R интервала; RMSSD — квадратный корень разностей последовательных R-R интервалов; pNN50 — процент последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс; VLF — мощность волн очень низкой частоты; LF — мощность волн низкой частоты; HF — мощность волн высокой частоты; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой сравнения; ^ —  $p < 0,05$  по сравнению с 2-й группой сравнения; ▲ —  $p < 0,05$  по сравнению с основной группой.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica 8.0». Статистические данные представляли в виде средних значений и ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Значимость различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Количественный анализ показателей до и после лечения в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. Для сравнения трех и более групп по количественным показателям применяли критерий Краскелла–Уоллиса. При сравнении выраженных в процентах величин использовали критерий согласия  $\chi^2$ . Для оценки взаимосвязи между показателями вычисляли парные коэффициенты корреляции Пирсона. Различия признавались значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что наличие пониженной функции щитовидной железы ассоциировано с более выраженными изменениями суточного профиля АД по данным СМАД у больных АГ. Выявлены статистически значимо бо-

лее высокие значения средних, максимальных и минимальных показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), пульсового АД, а также индекса времени (ИВ) и индекса площади (ИП) САД и ДАД, вариабельности САД и ДАД у больных АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с АГ без патологии щитовидной железы (табл. 2). По результатам корреляционного анализа установлена отрицательная связь между уровнем свободного тироксина ( $T_4$ ) и показателями ИВ САД, ИП САД за сутки ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,001$ ) у больных АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации (рис. 1). При анализе показателей степени ночного снижения АД определено преобладание доли пациентов с гипертензией в ночное время в основной группе, что ассоциировано с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Выявленные особенности позволяют рассматривать первичный гипотиреоз как фактор, повышающий риск осложнений у больных АГ. Как известно, ведущая роль в развитии АГ при гипотиреозе принадлежит гемодинамическим и нейрогуморальным нарушениям [18]. Одним из важных факторов

является увеличение общего периферического сосудистого сопротивления [3, 19].

Интересные данные получены при анализе показателей СМАД у больных АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации. Установлено, что у пациентов с АГ и гипотиреозом на фоне заместительной терапии L-тироксина по сравнению с больными АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации выявлены статистически значимо более низкие значения большинства показателей суточного профиля АД, при этом без существенных отличий от соответствующих показателей у больных с АГ без патологии щитовидной железы.

Особого внимания заслуживает оценка результатов ВСП у пациентов сравниваемых групп (табл. 3). Анализ показателей, характеризующих состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (RMSSD, pNN50), позволил судить о повышении активности парасимпатической нервной системы (ПНС) у пациентов с АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации. Кроме того, у больных основной группы определялись статистически значимо меньшие значения показателей вариационного размаха (BP), индекса вегетативного равновесия (ИВР), а также вегетативного показателя ритма

(ВПР), что свидетельствует о снижении активности симпатической нервной системы (СНС).

Оценка результатов спектрального анализа ВСП выявила у пациентов с АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации в сравнении со значениями контрольной группы существенное снижение общей мощности волн, что в целом отражает повышение вклада нейрогуморальных систем в регуляцию сердечного ритма и снижение функциональных возможностей сердца. Кроме того, у больных основной и 2-й групп наблюдения (с гипотиреозом в стадии декомпенсации без АГ) отмечались меньшие значения мощности волн низкой частоты (LF), а также более высокие показатели мощности волн высокой частоты (HF) в сравнении с показателями у больных АГ без патологии щитовидной железы ( $p < 0,05$ ), что позволяет судить о преобладании активности ПНС на фоне дефицита тиреоидных гормонов. Полученные результаты согласуются с данными, свидетельствующими о том, что физиологические эффекты эндогенных катехоламинов в условиях гипофункции щитовидной железы часто не реализуются из-за снижения чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов и уменьшения их количества [20, 21].

При анализе ВСП у пациентов с АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной

Таблица 4

## ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

Группа / Показатель	Контрольная группа (n = 14)	Больные АГ без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения, n = 30)	Больные первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации без АГ (2-я группа сравнения, n = 22)	Больные АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации (основная группа, n = 31)	Больные АГ и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации (3-я группа сравнения, n = 73)
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	81,71 ± 3,36	120,61 ± 6,45•	111,08 ± 5,93•	152,15 ± 6,30•*^	135,77 ± 4,86•*^
ТМЖП, мм	8,11 ± 0,05	12,13 ± 0,17•	11,12 ± 0,64•	12,97 ± 0,34•*^	12,18 ± 0,16•^▲
ТЗСЛЖ, мм	8,44 ± 0,03	11,09 ± 0,20•	10,06 ± 0,34•	12,83 ± 0,36•*^	11,92 ± 0,19•^▲
ИОТС	0,34 ± 0,01	0,44 ± 0,01•	0,39 ± 0,02•	0,50 ± 0,01•*^	0,46 ± 0,05•
ИНО, мл/г	0,81 ± 0,03	0,57 ± 0,02•	0,55 ± 0,03•	0,52 ± 0,02•*	0,55 ± 0,12•
ПУВ, мл/г	0,50 ± 0,04	0,42 ± 0,03•	0,39 ± 0,01•*	0,37 ± 0,02•*	0,38 ± 0,01•*
МС, г/см <sup>2</sup>	139,27 ± 0,92	146,04 ± 1,63•	152,28 ± 1,68•	159,24 ± 3,02•*	147,75 ± 3,67•▲
V <sub>E</sub> /V <sub>AMK</sub> , м/с	1,51 ± 0,04	1,08 ± 0,06•	1,04 ± 0,05•*	0,79 ± 0,02•*^	0,97 ± 0,03•▲
IVRT, мс	70,31 ± 0,95	76,38 ± 2,18	66,10 ± 4,03*	65,84 ± 2,41*	66,72 ± 5,19*

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ИОТС — индекс относительной толщины стенок; ИНО — индекс нагрузки объемом; ПУВ — показатель ударного выброса; МС — миокардиальный стресс; • —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой сравнения; ^ —  $p < 0,05$  по сравнению с 2-й группой сравнения; ▲ —  $p < 0,05$  по сравнению с основной группой.

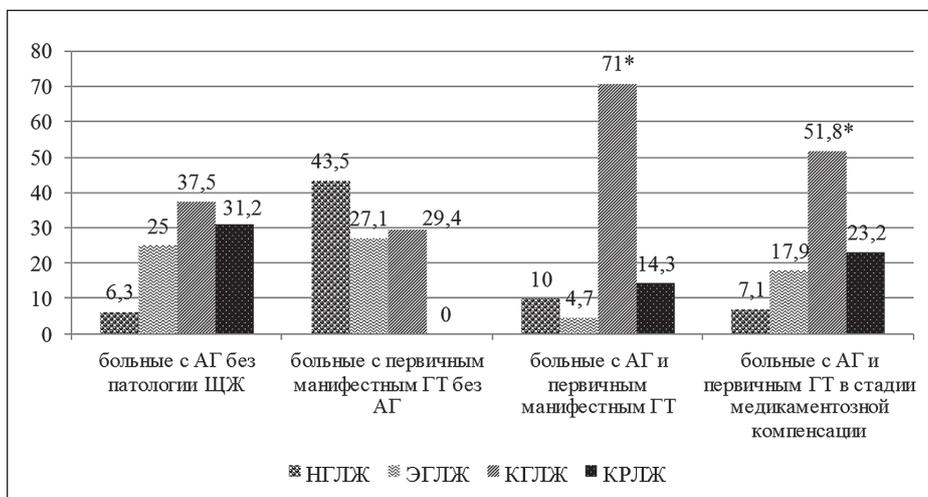
компенсации отмечены более высокие значения ВР, ИВР и ВПР, а также меньшие значения RMSSD и pNN50 в сравнении с соответствующими показателями у пациентов с АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации ( $p < 0,05$ ), что указывает на «перераспределение» активности отделов вегетативной нервной системы в виде активации СНС и одновременного снижения активности ПНС. Подтверждением тому явилась установленная положительная связь между уровнем свободного  $T_4$  и показателем мощности волн низкой частоты LF у пациентов с АГ и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации, позволяющая судить о возрастании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы с увеличением значения свободного  $T_4$  ( $r = 0,58, p = 0,004$ ). По-видимому, терапия L-тироксина способствовала активации СНС путем восстановления утраченной чувствительности  $\beta$ -рецепторов, что необходимо учитывать при выборе антигипертензивных препаратов.

При анализе результатов ЭхоКГ исследования выделены особенности ремоделирования ЛЖ у пациентов с гипотиреозом в стадии декомпенсации без АГ: более высокие значения ИММЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), индекса относительной толщины стенок (ИОТС) по сравнению с показателями в контрольной группе, указывающие на появление начальных признаков гипертрофии ЛЖ (табл. 4). Ряд авторов связывают увеличение ИММЛЖ с удлинением мышечных волокон вследствие специфического нарушения синтеза миозина при гипотиреозе [19, 22, 23].

Особое внимание уделено изучению особенностей ремоделирования сердца у больных АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации (табл. 4). Так, у больных основной группы по сравнению с пациентами с АГ без патологии щитовидной железы наблюдались существенные изменения структурно-функциональных показателей ЛЖ: более высокие значения ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИОТС в диастолу, более низкие значения показателя ударного выброса (ПУВ), индекса нагрузки объемом (ИНО) и более высокие показатели миокардиального стресса (МС), а также высокая частота регистрации ремоделирования ЛЖ преимущественно по концентрическому типу — в 71% случаев (рис. 2). При анализе показателей трансмитрального кровотока определялись более выраженные признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Следует подчеркнуть, что выявлена отрицательная связь между уровнем свободного  $T_4$  и ИММЛЖ у пациентов с АГ и пониженной функцией щитовидной железы ( $r = -0,73, p = 0,001$ ).

Как известно, дефицит тиреоидных гормонов ведет к снижению энергетического обеспечения миокарда, удлинению мышечных волокон, снижению синтеза миозина, гипоксии миокарда, электролитному дисбалансу (гипокалиемии, гипернатриемии), системному отеку и мышечной дегенерации [24, 25]. В связи с этим более выраженные структурно-функциональные изменения ЛЖ у больных АГ и гипотиреозом можно объяснить, во-первых, усилением гемодинамической нагрузки за счет вторичного «эндокринного компонента» повышения АД, во-вторых, непосредственным дефицитом тиреоидных гормонов.

**Рисунок 2. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных сравниваемых групп**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ЩЖ — щитовидная железа; ГТ — гипотиреоз; НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка; \* —  $p < 0,05$  — по сравнению с показателями других типов ремоделирования левого желудочка внутри группы.

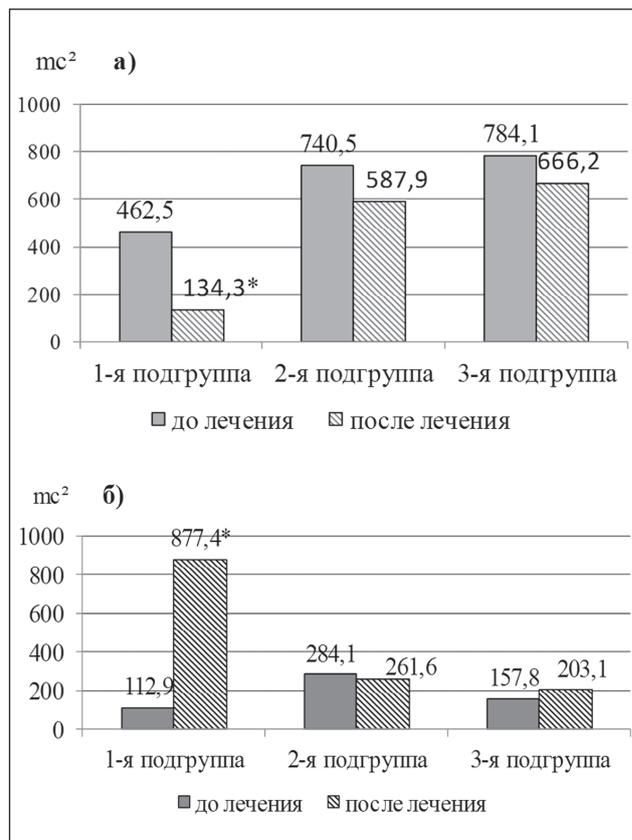
Важно отметить, что в группе больных АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации выявлены более низкие значения ТМЖП и ЗСЛЖ, а также более высокие значения отношения пиковых скоростей на митральном клапане в сравнении с соответствующими показателями у пациентов с АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации, а в сравнении с аналогичными значениями у больных АГ без патологии щитовидной железы существенных отличий не выявлено (табл. 4). Полученные результаты позволяют судить о том, что своевременное назначение заместительной терапии L-тироксином и достижение медикаментозной компенсации гипотиреоза способствуют не только снижению АД, но и положительному влиянию на структурно-функциональные показатели ЛЖ.

С учетом комплексного подхода к оценке терапии у больных АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации был проведен сравнительный анализ эффективности трех комбинаций антигипертензивных препаратов: ИАПФ рамиприла и  $\beta$ -адреноблокатора метопролола, ИАПФ рамиприла и БКК амлодипина,  $\beta$ -адреноблокатора метопролола и БКК амлодипина.

Анализ полученных данных показал (табл. 5), что терапия, включавшая метопролол и рамиприл, способствовала значимому снижению всех значений САД и ДАД, среднего АД, пульсового АД (ПАД), ИВ и ИП САД и ДАД, а также варибельности САД во все временные промежутки и варибельности ДАД ночью ( $p < 0,05$ ). В 80% случаев отмечалось достижение целевого уровня АД ( $<140/90$  мм рт. ст.). Кроме того, у больных 1-й подгруппы наблюдалась нормализация суточного ритма, что проявлялось в увеличении доли больных с адекватным снижением АД в ночное время как по САД, так и по ДАД, а также в уменьшении доли больных с ночной гипертензией по САД и ДАД.

Динамика показателей ВСР на фоне терапии ИАПФ и  $\beta$ -адреноблокатором свидетельствовала о восстановлении нормального вегетативного баланса за счет «перераспределения» тонуса отделов ВНС в виде снижения активности СНС и одновременной активации ПНС (рис. 3). При оценке динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне данной терапии выявлено урежение ЧСС во все временные промежутки, что, вероятно, обусловлено отрицательным хронотропным действием  $\beta$ -адреноблокатора метопролола. Следует отметить более выраженное снижение показателей ЧСС у пациентов, принимавших рамиприл и метопролол, в сравнении с аналогичными показателями на фоне двух других схем терапии.

**Рисунок 3. Динамика показателей спектрального анализа варибельности ритма сердца: а) VLF, б) HF**



**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ .

Следует подчеркнуть позитивное влияние комбинации рамиприла и метопролола на структурно-функциональные показатели ЛЖ. Отмечена значимая положительная динамика следующих эхокардиографических показателей: ТМЖП ( $p = 0,002$ ), ЗСЛЖ ( $p = 0,003$ ), ИММЛЖ ( $p = 0,02$ ), ИНО ( $p = 0,005$ ) и ИОТС ( $p = 0,01$ ). Способствуя регрессу структурного ремоделирования миокарда, терапия, включавшая рамиприл и метопролол, оказывала положительное влияние на исходно нарушенную диастолическую функцию ЛЖ, что нашло отражение в динамике скоростных показателей трансмитрального кровотока  $V_{EMK}/V_{AMK}$  ( $p = 0,001$ ) (рис. 4).

Особый интерес вызывали результаты оценки эффективности лечения пациентов, принимавших комбинацию ИАПФ рамиприла и БКК амлодипина. Анализ динамики параметров суточного профиля АД показал, что применение данной комбинации сопровождалось существенной положительной динамикой среднесуточных, максимальных и минимальных значений АД, ПАД, среднего АД, варибельности АД, а также показателей нагрузки давлением. Особого внимания заслуживает более выраженное снижение ДАД за сутки и в ночное

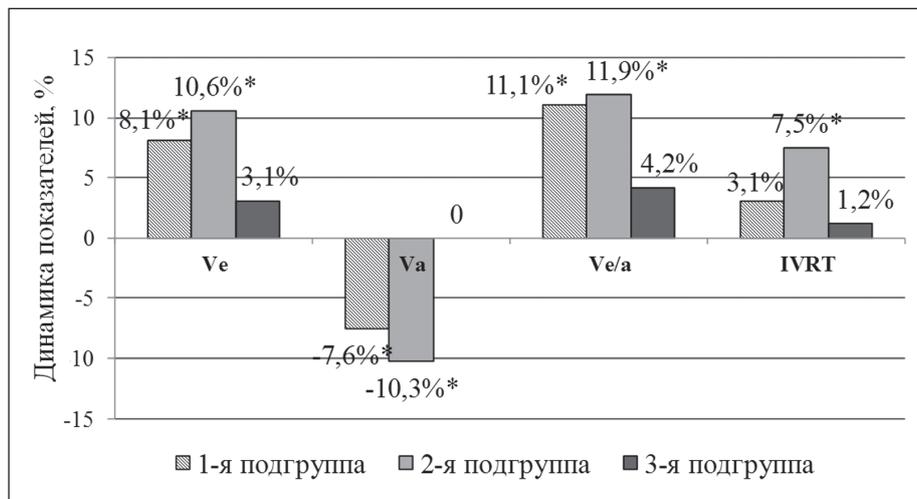
Таблица 5

ДИНАМИКА СРЕДНЕСУТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ  
В СТАДИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОМПЕНСАЦИИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Группа	Показатель	1-я подгруппа (пациенты, получавшие метопролол + рамиприл, n = 25)		2-я подгруппа (пациенты, получавшие амлодипин + рамиприл, n = 24)		3-я подгруппа (пациенты, получавшие метопролол + амлодипин, n = 24)	
		Значение	$\Delta_1$ , мм рт. ст.	Значение	$\Delta_2$ , мм рт. ст.	Значение	$\Delta_3$ , мм рт. ст.
САД сутки, мм рт. ст.	Исходно ч/з 12 недель	142,04 ± 1,54 125,76 ± 1,36*	16,28 ± 1,05	142,33 ± 1,80 125,58 ± 1,51*	16,92 ± 1,55 $p_1 = 0,79$	144,33 ± 1,68 126,63 ± 1,38*	17,75 ± 1,18 $p_2 = 0,39, p_3 = 0,56$
ДАД сутки, мм рт. ст.	Исходно ч/з 12 недель	83,52 ± 1,96 77,60 ± 1,22*	5,92 ± 1,40	86,67 ± 1,76 76,17 ± 1,23*	11,46 ± 1,63 $p_1 = 0,03$	93,62 ± 7,97 79,75 ± 1,17*	9,75 ± 1,81 $p_2 = 0,54, p_3 = 0,46$
ЧСС сутки, уд/мин	Исходно ч/з 12 недель	80,82 ± 2,10 71,95 ± 1,61*	9,81 ± 1,02	74,62 ± 2,87 71,00 ± 1,96	3,02 ± 0,19 $p_1 = 0,01$	80,44 ± 1,96 75,13 ± 1,81*	4,18 ± 0,08 $p_2 = 0,01, p_3 = 0,03$
ИВ САД сутки, %	Исходно ч/з 12 недель	65,88 ± 4,07 20,20 ± 3,70*	45,42 ± 2,04	63,71 ± 4,25 21,96 ± 3,11*	41,87 ± 3,09 $p_1 = 0,79$	67,72 ± 4,02 16,25 ± 2,96*	39,14 ± 2,86 $p_2 = 0,64, p_3 = 0,56$
ИВ ДАД сутки, %	Исходно ч/з 12 недель	47,00 ± 6,13 24,60 ± 3,90*	23,42 ± 1,62	51,71 ± 5,32 15,67 ± 2,93*	35,85 ± 2,54 $p_1 = 0,36$	30,96 ± 5,36 15,21 ± 3,29*	15,11 ± 2,32 $p_2 = 0,34, p_3 = 0,07$
ПАД сутки, мм рт. ст.	Исходно ч/з 12 недель	58,52 ± 2,07 48,24 ± 1,41*	10,28 ± 1,18	55,58 ± 2,12 49,29 ± 1,40*	6,29 ± 0,27 $p_1 = 0,14$	60,01 ± 2,65 52,92 ± 1,56*	7,09 ± 0,07 $p_2 = 0,28, p_3 = 0,69$
Вар САД сутки, мм рт. ст.	Исходно ч/з 12 недель	15,36 ± 0,75 13,16 ± 0,64*	2,20 ± 0,01	17,00 ± 1,03 13,63 ± 0,69*	3,14 ± 0,04 $p_1 = 0,24$	15,87 ± 0,69 14,96 ± 0,64	0,86 ± 0,01 $p_2 = 0,04, p_3 = 0,02$
Вар ДАД сутки, мм рт. ст.	Исходно ч/з 12 недель	12,24 ± 0,58 10,56 ± 0,53	1,08 ± 0,01	12,92 ± 0,70 10,17 ± 0,57*	2,27 ± 0,02 $p_1 = 0,04$	12,88 ± 0,55 11,71 ± 0,53	1,12 ± 0,01 $p_2 = 0,42, p_3 = 0,04$
ИП САД сутки	Исходно ч/з 12 недель	234,92 ± 27,13 34,12 ± 7,50*	193,16 ± 6,28	228,67 ± 31,70 51,13 ± 10,96*	175,54 ± 4,16 $p_1 = 0,26$	220,86 ± 30,67 26,58 ± 6,21*	192,18 ± 5,14 $p_2 = 0,72, p_3 = 0,31$
ИП ДАД сутки	Исходно ч/з 12 недель	145,68 ± 20,45 31,40 ± 7,69*	110,18 ± 6,29	139,46 ± 23,05 23,08 ± 6,06*	106,01 ± 5,17 $p_1 = 0,10$	99,25 ± 22,85 20,71 ± 7,26*	77,39 ± 6,04 $p_2 = 0,26, p_3 = 0,19$

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИВ — индекс времени; ПАД — пульсовое артериальное давление; ИП — индекс площади; \* —  $p < 0,05$ ;  $\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3$  — разница при сравнении показателей до и после лечения в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах;  $p_1 < 0,05$  — значимость различий  $\Delta_1$  и  $\Delta_2$ ;  $p_2 < 0,05$  — значимость различий  $\Delta_2$  и  $\Delta_3$ ;  $p_3 < 0,05$  — значимость различий  $\Delta_1$  и  $\Delta_3$ .

**Рисунок 4. Динамика показателей диастолической функции левого желудочка на фоне проводимой терапии**



Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

время, максимальных значений САД за сутки, а также большинства показателей variability АД в сравнении с применением двух других схем комбинированной терапии, что свидетельствует о стойком антигипертензивном эффекте. Достижение целевого уровня АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) отмечалось в 83,4% случаев. Однако при оценке динамики степени ночного снижения АД у пациентов 2-й подгруппы на фоне терапии ИАПФ и БКК выявлено существенное увеличение доли больных с чрезмерным снижением ДАД в ночное время, что, как известно, способствует повышению риска ССО.

Оценка динамики ЭхоКГ показателей у пациентов 2-й подгруппы, получавших ИАПФ и БКК, выявила не только уменьшение линейных и объемных показателей ЛЖ, регресс гипертрофии ЛЖ, но и положительную динамику показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ (скоростных показателей трансмитрального потока,  $p < 0,05$ ; времени изоволюметрического расслабления IVRT,  $p < 0,05$ ), что соответствует известным данным о способности рамиприла и амлодипина оказывать корригирующее влияние на структурно-функциональное ремоделирование сердца, очевидно, в том числе и у больных АГ и первичным гипотиреозом.

Однако при оценке показателей ВСР на фоне применения рамиприла и амлодипина отмечалось значимое увеличение волн низкой частоты (LF), что свидетельствует о более выраженной активации СНС у больных АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации, у которых уже исходно определялось преобладание активности симпатoadренальной системы, а, следова-

тельно, о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, в работах которых описана активизация симпатoadренальной системы в ответ на гормонозаместительную терапию у больных АГ и гипотиреозом, усиливающаяся при назначении БКК [13]. Учитывая противоречивость суждений о месте БКК в лечении АГ на фоне гипотиреоза и полученные результаты, следует подчеркнуть, что БКК могут быть препаратами выбора только у больных АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации, когда преобладает активность ПНС (как правило, период непродолжительный). В условиях же медикаментозной компенсации в связи с повышением активности СНС на фоне применения L-тироксина включение в схему лечения БКК может способствовать чрезмерной активации СНС и повышению риска развития осложнений.

При применении комбинации метопролола и амлодипина наблюдалось эффективное снижение средних и максимальных значений САД и ДАД, среднего АД, ПАД, ИВ и ИП САД и ДАД. Вместе с тем необходимо указать, что среди больных данной подгруппы определялся высокий процент пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время, что позволяет сделать вывод о недостаточном антигипертензивном эффекте данной комбинации в период ночи и повышенном риске развития ССО. Достижение целевого уровня АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) отмечалось в 76,5% случаев. При анализе динамики показателей ВСР на фоне терапии метопрололом и амлодипином отмечено смещение вегетативного баланса в сторону парасимпатической регуляции, однако выявленные сдвиги были менее выражены, чем при примене-

нии метопролола и рамиприла. Комбинированная терапия у пациентов 3-й подгруппы способствовала благоприятному влиянию и на показатели структурного ремоделирования ЛЖ: снижению ТМЖП и ЗСЛЖ, а также ИММЛЖ. Значимой динамики других эхокардиографических показателей не наблюдалось. Полученные результаты дают основание судить о недостаточном антигипертензивном эффекте и сохраняющемся риске развития ССО у больных АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации при применении комбинации  $\beta$ -адреноблокатора и БКК.

Таким образом, анализ эффективности применения трех схем комбинированной антигипертензивной терапии позволил считать комбинацию ИАПФ и  $\beta$ -адреноблокатора наиболее патогенетически обоснованной для лечения АГ у пациентов с первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации, так как данная терапия оказывает не только выраженное антигипертензивное действие и положительное влияние на структурно-функциональные показатели ЛЖ, но и способствует улучшению ВСР.

#### Заключение

Для пациентов с АГ и первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации характерны более высокие значения показателей САД и ДАД, индекса времени и индекса площади во все временные промежутки, вариабельности АД, ночная гипертензия, а также более выраженные изменения структурно-функциональных параметров ЛЖ по сравнению с показателями у больных АГ без патологии щитовидной железы.

Установлено повышение активности вагусных влияний в регуляции сердечного ритма у пациентов с АГ и пониженной функцией щитовидной железы, вместе с тем для больных АГ и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации характерна активация СНС на фоне гормонозаместительной терапии.

Результаты проведенных исследований позволили выявить особенности суточного профиля АД, ВСР и ремоделирования ЛЖ у больных АГ и первичным гипотиреозом при разном функциональном состоянии щитовидной железы, что дополняет представления о патогенезе заболевания и позволяет оптимизировать выбор антигипертензивных препаратов.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Джанашия П. Х., Селиванова Г. Б. Возрастные различия динамики артериального давления, состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и липидного спектра крови при артериальной гипертензии вследствие патологии щитовидной железы. Российский кардиологический журнал. 2003;6(44):16–18. [Djanashiya PH, Selivanova GB. Age distinctions of dynamics of arterial pressure, state renin-angiotensin-aldosteronovoy of system and a lipidic range of blood at arterial hypertension owing to pathology of a thyroid gland. Russian cardiological journal. 2003;6(44):16–18. In Russian].
2. Скибицкий В. В., Пыхалова Н. Е., Фендрикова А. В. Комбинированная антигипертензивная терапия у женщин с гипотиреозом и метаболическим синдромом. Кубанский научный медицинский вестник. 2011;6:149–154. [Skibitckiy VV, Pikhhalova NE, Fendrikova AV. The combined antigipertenzivnyy therapy at women with a hypothyroidism and a metabolic syndrome. Kuban scientific medical vestnik. 2011;6:149–154. In Russian].
3. Агеев Ф. Т., Свирида О. Н., Бланкова З. Н., Середина Е. М., Рябцева О. Ю., Иртуганов Н. Ш. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. Рос. мед. журн. 2014;20(13):980–982. [Ageev FT, Svirida ON, Blankova ZN, Seredenina EM, Ryabtceva OYu, Irtuganov N. Hypothyroidism and cardiovascular diseases. Rossijskij Meditsinskij Zhurnal = Russian Medical Journal. 2014;20(13):980–982. In Russian].
4. Gomberg-Maitland M, Frishman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease. Am Heart J. 1998;135(2Pt1):187–196.
5. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. Thyroid. 2010;20(4):369–73. doi: 10.1089/thy.2009.0272
6. Вахитова З. Р., Мухетдинова Г. А., Фазыева Р. М. Сравнительная оценка факторов риска при артериальной гипертензии в сочетании с гипотиреозом. Практическая медицина. 2013;6(75):163–66. [Vahitova ZR, Muhetdinova GA, Fazieva RM. Comparative assessment of risk factors at arterial hypertension in combination with a hypothyroidism. Practical medicine. 2013;6(75):163–66. In Russian].
7. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. J Am Coll Cardiol. 2008;52(14):1152–59.
8. Некрасова Т. А., Стронгин Л. Г., Леденцова О. В., Казакова Л. В. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с разной степенью минимальной тиреоидной недостаточности. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012;8(4):42–6. [Nekrasova TA, Strongin LG, Ledentsova OV, Kazakova LV. Features of diastolic function of heart at an autoimmune thyroiditis with different degree of the minimum thyroid failure. Clinical and experimental thyreoidologiya. 2012;8(4):42–6. In Russian].
9. Килейников Д. В., Орлов Ю. А., Мазур В. В., Платонов Д. Ю., Мазур Е. С. Влияние заместительной терапии левотироксином на артериальную гипертензию и ремоделирование сердца у больных первичным гипотиреозом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011;7(1):41–4. [Kileynikov DV, Orlov YuA, Masur WW, Platonov DYU, Masur JS. Influence of replacement therapy by a left thyroxine on arterial hypertension and remodeling of heart at patients with primary hypothyrosis. Clinical and experimental thyreoidologiya. 2011;7(1):41–4. In Russian].
10. Будневский А. В., Бурлачук В. Т., Грекова Т. И. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2007;38:85–105. [Budnevskiy AV, Burlachuk VT, Grekova TI. Hypothyroidism and cardiovascular pathology. Medical Scientific and Educational Journal. 2007;38:85–105. In Russian].

11. Петунина Н. А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. Русский медицинский журнал. 2005;13(28):1927–1932. [Petunina NA. Features of therapy of diseases of a thyroid gland at patients with cardiac pathology. *Russkij Meditsinskij Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2005;13(28):1927–1932. In Russian].
12. Kutluturk F, Yuce S, Tasliyurt T, Yelken BM, Aytan P. Changes in metabolic and cardiovascular risk factors before and after treatment in overt hypothyroidism. *Med Glas (Zenica)*. 2013;10(2):348–353.
13. Мазур Е. С., Килейников Д. В., Орлов Ю. А., Мазур В. В., Тимешова Т. Ю. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных с первичным гипотиреозом. Артериальная гипертензия. 2012;18(1):58–61. [Masur JeS, Kileynikov DV, Orlov YuA, Masur WW, Timeshova TYu. On pathogenesis of arterial hypertension in primary hypothyroidism. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2012;18(1):58–61. In Russian].
14. Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;57(5):315–320.
15. Селиванова Г. Б. Новые перспективы клинического применения антагонистов кальция: артериальная гипертензия у больных гипотиреозом. *Consilium medicum*. 2006;8(11):109–113. [Selivanova GB. New prospects of a clinical use of calcium antagonists: arterial hypertension in patients with hypothyroidism. *Consilium medicum*. 2006;8(11):109–113. In Russian].
16. Скибицкий В. В., Пыхалова Н. Е., Фендрикова А. В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом и гипотиреозом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(4):509–514. [Skibitckiy VV, Pikhhalova NE, Fendrikova AV. Influence of the combined antihypertensive therapy on the main indicators of left ventricular myocardial structure and function in women with metabolic syndrome and hypothyroidism. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v KArdiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(4):509–514. In Russian].
17. Савенков М. П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией. *Consilium medicum*. 2005;7(5):360–363. [Savenkov MP. Ways to increase the efficiency of treatment in hypertensive patients. *Consilium medicum*. 2005;7(5):360–363. In Russian].
18. Бланкова З. Н., Серединина Е. М., Агеев Ф. Т. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом. Сердечная недостаточность. 2011;12(1):18–22. [Blankova ZN, Seredinina EM, Ageev FT. L-thyroxin effects on the clinical, haemodynamic, and neurohumoral status in patients with heart failure associated with subclinical hypothyroidism. *Heart failure*. 2011;12(1):18–22. In Russian].
19. Терегулов Ю. Э., Терегулова Е. Т. Изучение и сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью и гипотиреозом с артериальной гипертензией. Практическая медицина. 2013;1(2):1–3. [Teregulov YuE, Teregulova ET. Examination and the comparative analysis of central haemodynamics and blood pressure in hypertensive patients with hypothyroidism. *Prakticheskaya Meditsina* = Practical Medicine. 2013;1(2):1–3. In Russian].
20. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Фундаментальная и клиническая тиреологическая. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2007. 816. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. *Fundamental and clinical thyreoidology*. Moscow: JJC “Publishing house medicine”, 2007. 816 p. In Russian].
21. Петунина Н. А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы. Сердце. 2003;2–6(12):272–279. [Petunina NA. Cardiovascular system in thyroid pathology. *Serdtshe* = Heart. 2003;2–6(12):272–279. In Russian].
22. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Заболевания щитовидной железы в схемах. М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. 25. [Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. *Diseases of a thyroid gland in schemes*. Moscow: GEOTAR Media, 2006. 25 p. In Russian].
23. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid*. 2002;12(6):447–452.
24. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. М.: ГЭОТАР Медиа; 2011. 752. [Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology*. Moscow: GEOTAR Media, 2011. 752 p. In Russian].
25. Джанашия П. Х. Динамика состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и липидного спектра крови у больных гипотиреозом и артериальной гипертензией в процессе компенсации тиреоидной функции. Российский кардиологический журнал. 2004;6(50):37–41. [Djanashiya PH. Renin-angiotensin-aldosterone system and lipid spectrum in hypertensive patients with compensated hypothyroidism. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* = Russian Cardiology Journal. 2004;6(50):37–41. In Russian].

#### Информация об авторах

Скаржинская Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Сафроненко Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

#### Author information

Natalia S. Skarzhinskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University of Ministry of Health of Russia;

Anna I. Chesnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University of Ministry of Health of Russia;

Victoria A. Safronenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University of Ministry of Health of Russia.

## Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон, Т. И. Петелина,  
Е. А. Махнева, И. В. Еменева

«Тюменский кардиологический научный центр» — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

### Контактная информация:

Мусихина Наталья Алексеевна,  
«Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Россия, 625026.  
Тел./факс: +7(345)220-76-41.  
E-mail: musihina@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию  
02.08.16 и принята к печати 20.08.16.

### Резюме

**Цель исследования** — выявление особенностей сосудодвигательной функции эндотелия, биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) и показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных артериальной гипертензией (АГ) и АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Проведено обследование 121 человека в возрасте от 40 до 70 лет. Контрольную группу без АГ и ИБС составили 18 человек, группу с АГ — 56 человек, группу с сочетанием АГ и ИБС — 47 человек. В работе проведена сравнительная оценка сосудодвигательной функции эндотелия, ВРС и таких биохимических показателей, характеризующих ЭД, как эндотелин-1 (ЭД-1), нитриты, перекисное окисление липидов у больных АГ и ИБС. **Результаты.** У больных АГ и АГ с сочетанием ИБС были выявлены признаки ЭД, проявляющиеся снижением как эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) (менее 10%), так и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) (менее 18%) в сравнении с контрольной группой. Наибольшее ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия при АГ имело место у мужчин, при сочетании АГ и ИБС гендерных различий не выявлено. При АГ выявлена отрицательная динамика биохимических маркеров ЭД, в виде снижения уровня нитритов, повышения ЭД-1, дисбаланса антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов в сравнении с контрольной группой. У больных АГ в сочетании с ИБС на фоне увеличения уровня ЭД-1 наблюдалось полное истощение показателей антиоксидантной защиты и снижение активности продуктов перекисного окисления липидов. Выявлено снижение вегетативной регуляции симпатической и парасимпатической нервной системы у больных АГ в сравнении с контрольной группой. Более выраженный симпато-парасимпатический дисбаланс на фоне относительного снижения всех показателей ВРС наблюдался у пациентов с АГ и ИБС. Выявленные нарушения в наибольшей степени были выражены у пациентов мужского пола и пожилого возраста. **Выводы.** Снижение сосудодвигательной функции эндотелия, дисрегуляция биохимических маркеров ЭД, дисбаланс антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов, значимое снижение парасимпатических влияний на сердце на фоне повышенной активности симпатического отдела нервной системы, выявленная взаимосвязь ВРС и ЭД позволяют подтвердить общность патогенетических механизмов развития АГ

и ИБС. Наиболее существенное влияние на развитие и прогрессирование ЭД у пациентов с АГ оказывает мужской пол, у больных с сочетанием АГ и ИБС — возраст.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия, вариабельность ритма сердца

*Для цитирования:* Мусихина Н. А., Гапон Л. И., Петелина Т. И., Махнева Е. А., Еменева И. В. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):414–424. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424.

---



---

## Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease

N. A. Musikhina, L. I. Gapon, T. I. Petelina,  
E. A. Makhneva, I. V. Emeneva

Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National  
Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”,  
Tyumen, Russia

**Corresponding author:**

Natalia N. Musikhina,  
Tyumen Cardiology Research Center,  
Branch “Tomsk National Research  
Medical Center of the Russian Academy  
of Sciences” 111 Melnikayte street,  
Tyumen, 625026 Russia.  
Phone/fax: +7(345)220–76–41.  
E-mail: musihina@cardio.tmn.ru

*Received 2 August 2016;  
accepted 20 August 2016.*

---



---

### Abstract

**Objective.** To evaluate vasomotor endothelial function, biochemical markers of endothelial dysfunction (ED) and heart rate variability (HRV) in patients with arterial hypertension (HTN) and HTN combined with coronary artery disease (CAD). **Design and methods.** The present study included 121 patients aged between 40 and 70 years. The control group accounted for 18 people without HTN and CAD, the HTN group included 56 patients, the group with the HTN combined with CAD — 47 subjects. The assessment of vasomotor endothelial function, HRV and biochemical ED indicators such as endothelin-1 (ED-1), nitrites, lipid peroxidation was performed. **Results.** Both hypertensive patients and patients with HTN and CAD the signs of ED demonstrated a decrease in endothelium-dependent vasodilation (EDVD) (less than 10%) and endothelium-independent vasodilation (EIVD) (less than 18%) compared to the control group. Severe deterioration of vasomotor endothelial function was detected in male patients with HTN combined with CAD and obesity. In HTN patients the negative dynamics of biochemical ED markers was found, manifested as reduced levels of nitrites, ED-1 increase, imbalance of antioxidant protection (AOP) and processes of lipid peroxidation in comparison with the control group. In patients with HTN combined with CAD and increased levels of ED-1, there was a complete reduction of AOP and reduced activity of lipid peroxidation. Decrease in sympathetic and parasympathetic activity was found in hypertensive patients compared to the control group. The most evident sympathetic-parasympathetic imbalance manifested as relative decline of all HRV indices was observed in patients with HTN combined with CAD. These changes were more significant in males and elderly patients. **Conclusions.** Reduction in vasomotor endothelial function, dysregulation of biochemical markers of ED, imbalance of antioxidant protection and lipid peroxidation, significant reduction in parasympathetic heart regulation as a result of the increased sympathetic activity,

interrelation between HRV and ED, evidence the common mechanisms in HTN and CAD. The male gender has the most significant impact on the ED development and progression in hypertensive patients, while the age is a more important factor in patients with HTN combined with CAD.

**Key words:** arterial hypertension, coronary artery disease, endothelial dysfunction, heart rate variability

*For citation: Musikhina NA, Gapon LI, Petelina TI, Makhneva EA, Emeneva IV. Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):414–424. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424.*

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является независимым и одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому эти заболевания часто сопутствуют друг другу. Многочисленные исследования показали, что в патогенезе и АГ, и атеросклероза, и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия, при этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) не только инициирует формирование атеросклероза, но и сопровождает все его стадии [1].

Эндотелий предстает в роли первоочередного органа-мишени, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [2]. На протяжении многих лет активно изучаются показатели, отражающие функциональное состояние эндотелия: это ведущий фактор вазодилатации — оксид азота (NO) [3, 4] и фактор вазоконстрикции — эндотелин-1 (ЭД-1). Состояние эндотелия устанавливает соотношение между NO и пероксинитратом, увеличивающим уровень окислительного стресса, что приводит к тяжелым последствиям. Можно предположить, что снижение уровня NO может свидетельствовать не только о наличии ЭД, но и о степени тяжести оксидативного стресса, обусловленного преобладанием продуктов перекисного окисления липидов над суммарной активностью ферментов антиоксидантной защиты, как у пациентов с АГ, так и у больных ИБС [5–7]. Исследования содержания ЭД-1 в крови свидетельствуют об участии ЭД-1 в патогенезе атеросклероза и ИБС. Уровень ЭД-1 значительно повышается у пациентов с АГ и поражением органов-мишеней [8]. Старение организма является одним из факторов, приводящих к ЭД, с возрастом выявлено увеличение эндотелина [9]. У мужчин, больных ИБС, наблюдалось нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, причем более выраженное у пациентов с дебютом инфаркта миокарда в возрасте до 45 лет [10].

По данным научных источников нарушение нейрогуморальной регуляции кровообращения тесно связано с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего АГ и ИБС. В настоящее время АГ рассматривается как самый сложный комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени, что определяет возможность перехода одного варианта течения АГ в другой [11]. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) позволяет объективно оценить состояние различных звеньев вегетативной регуляции, в том числе и звеньев, участвующих в регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления. Как правило, прогрессирование ИБС сопровождается уменьшением ВРС [12]. В то же время и при АГ отмечается снижение показателей ВРС [13]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что симпатическая нервная система (СНС) тесно взаимодействует с эндотелием сосудов [14]. В литературе имеются сведения о взаимодействии ЭД и ВРС при различных заболеваниях, сопровождающихся изменением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки [15–18].

В настоящее время имеется большое число клинических и экспериментальных подтверждений вышесказанного, но многие авторы подходят к этой проблеме либо с точки зрения формирования АГ, либо — ИБС [19, 20]. Однако механизмы формирования ЭД в процессе развития АГ, а затем и при присоединении ИБС изучены не до конца.

**Целью** нашего исследования стало выявление особенностей сосудодвигательной функции эндотелия, биохимических маркеров ЭД и показателей ВРС у больных АГ и АГ в сочетании с ИБС.

## Материалы и методы

В исследование включили 121 пациента в возрасте от 40 до 70 лет, из них мужчин — 64 человека (53%), женщин — 57 человек (47%). В 1-ю группу контроля вошли 18 человек без АГ и ИБС, во 2-ю группу — 57 человек с АГ, в 3-ю группу — 46 человек с АГ в сочетании с хроническими формами

ИБС. Диагноз ИБС верифицировали с учетом результатов электрокардиографических проб с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия), данных коронароангиографии, при необходимости дополнительно проводилась стресс-эхокардиография с чреспищеводной электрокардиостимуляцией.

Критериями исключения являлись: стенокардия напряжения III–IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет в стадии декомпенсации, онкологические заболевания в анамнезе. Средний возраст лиц в 1-й группе составил  $50,0 \pm 1,2$  года, 2-й группы —  $52,0 \pm 1,0$  года и 3-й группы —  $59,3 \pm 1,1$  года. Пациенты всех групп сравнивались с учетом трех факторов риска, оказывающих существенное влияние на развитие и прогрессирование ЭД: мужской пол, возраст, наличие ожирения. В 1-ю возрастную группу вошли мужчины <55 лет, женщины < 65 лет; 2-ю возрастную группу составили мужчины > 55 лет и женщины > 65 лет. За 7 дней до начала обследования пациентам 2-й и 3-й групп отменялись коронароактивные и антигипертензивные препараты. Допускался прием метилдопы, а также нитратов короткого действия в 3-й группе. Работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике.

С целью определения сосудодвигательной функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией на аппарате «CARIS PLUS» (Италия) с использованием линейного датчика 7 МГц. Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба, измеряли диаметр в исходном состоянии, затем ниже изображения плечевой артерии накладывали манжету сфигмоманометра, накачивали ее до 300 мм рт. ст. на 5 минут. Диаметр плечевой артерии измеряли сразу после спуска манжеты, на 30, 60 и 90-й секунде. Через 15 минут отдыха пациент получал сублингвально нитроглицерин, после чего измерения плечевой артерии проводили каждую минуту в течение 5 минут. Изменения диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии и после приема нитроглицерина оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Всем пациентам проводились специальные биохимические методы исследования.

Определяли уровень эндотелинов с помощью иммуноферментного набора эндотелин (1–21) фирмы «Biomedica» (Австрия), на иммуноферментном анализаторе Dynatech MR 5000 (Германия). Для определения уровня эндотелина в плазме крови использовался метод «иммуноферментного сэндвича».

Уровень нитритов в плазме крови определяли фотометрическим методом, основанном на классической реакции выявления нитритов — реакции Грисса. Продукты реакции замеряли на биохимическом анализаторе Hemolyzer-2000 (Германия).

Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты определяли спектрофотометрическим методом.

Проводили суточное мониторирование АД и регистрацию электрокардиограммы с определением ВРС на системе «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург) с использованием временного и частотного анализа. Расчет ВРС проводился после автоматического исключения артефактов и аритмий в последовательных 5-минутных окнах, где анализировалась продолжительность последовательных R-R-интервалов синусового происхождения. Спектральный анализ производился с использованием быстрого преобразования Фурье, определялись спектральные плотности мощности по диапазонам очень низких VLF, низких LF и высоких частот HF. Исследовались временные показатели, отражающие симпатическую активность — SDAN; общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС) — SDNN; тонус парасимпатического отдела — r-MSSD, pNN50. Рассчитывался симпато-вагальный индекс (LF/HF).

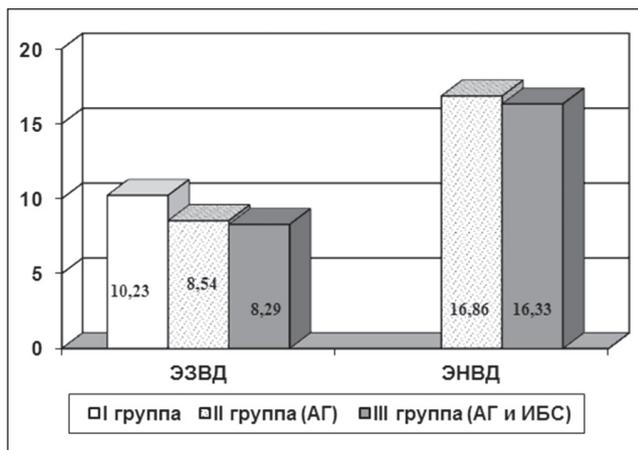
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS для Windows, версия 11.5 (SPSS Inc., USA). Данные в группах проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении группы сравнивались по t-критерию Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — по критерию Манна–Уитни. Для оценки значимости различий при множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость присваивалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средние величины показателей среднесуточного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов 2-й и 3-й групп не различались (2-я группа: САД  $137,8 \pm 1,9$  мм рт. ст., ДАД  $84,8 \pm 1,1$  мм рт. ст.; 3-я группа: САД  $136,2 \pm 2,3$  мм рт. ст., ДАД  $81,3 \pm 1,1$  мм рт. ст.).

Анализ параметров сосудодвигательной функции эндотелия (рис.) выявил признаки ЭД у пациентов 2-й и 3-й групп, проявляющиеся снижением

**Рисунок. Эндотелийзависимая вазодилатация и эндотелийнезависимая вазодилатация в сравниваемых группах (%)**



**Примечание:** ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ЭЗВД (< 10%). В группе контроля ЭЗВД ниже нормальных значений регистрировалась у двух человек (11%), во 2-й группе — у 50 человек (88%), в 3-й — у 46 человек (100%). Увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина также было недостаточным. Нарушение эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) (< 18%) во 2-й группе выявлено у 36 пациентов (64%), в 3-й группе — у 40 человек (84%).

Во 2-й группе у мужчин, в сравнении с женщинами, определялись более низкие значения ЭЗВД ( $6,42 \pm 0,91$  и  $9,83 \pm 0,78\%$ ,  $p < 0,05$ ) и ЭНВД ( $12,99 \pm 1,25$  и  $19,84 \pm 1,72\%$ ,  $p < 0,05$ ). В 3-й группе гендерных отличий не зарегистрировано. Не было различий и в разных возрастных группах.

При анализе биохимических маркеров ЭД в сравнении с 1-й группой наблюдались значимо более низкие показатели уровня нитритов во 2-й группе и более высокие уровни ЭД-1 в 3-й группе. Выявлены низкие показатели активности супероксиддисмутазы (СОД) и повышенные уровни

малонового диальдегида (МДА) и каталазы преимущественно во 2-й группе. Полученные данные свидетельствуют о наличии дисбаланса между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защитой (АОЗ) в исследуемых группах (табл. 1).

У женщин в 3-й группе выявлен более низкий уровень нитритов и высокий — ЭД-1 по сравнению с контрольной группой. У мужчин с АГ прослеживалась отрицательная корреляция между нитритами и ЭНВД ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ). У мужчин и женщин во 2-й группе отмечалось значимое снижение СОД. В отличие от мужчин, у женщин выявлены однонаправленные изменения уровней МДА и каталазы с общей группой пациентов (табл. 2).

В обеих изучаемых группах у пациентов в 1-й возрастной подгруппе отмечены более низкие значения нитритов по сравнению с контрольной группой, при наличии четкой тенденции к повышению уровня ЭД-1 с максимальными значениями в группе с АГ и ИБС. Пациенты 2-й возрастной подгруппы по уровню нитритов и ЭД-1 не различались, однако именно в этой подгруппе зарегистрированы максимально высокие значения уровня нитритов у пациентов с АГ и ИБС, а ЭД-1 — у пациентов с АГ (табл. 3).

У пациентов с нормальной функцией эндотелия (табл. 4) выявлено значимо повышенное содержание ЭД-1 во 2-й группе. При нарушенной ЭЗВД отмечено более низкое содержание СОД во 2-й и 3-й группах, увеличение каталазы в сравнении с контрольной группой. При недостаточной способности СОД как фермента антиоксидантной защиты справиться с продуктами перекисного окисления происходит увеличение уровня каталазы. Во 2-й группе при ЭЗВД < 10% была определена отрицательная корреляция между ЭД-1 и ЭЗВД ( $r = -0,99$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ параметров ВРС (табл. 5) выявил снижение активности показателей как СНС, так и парасимпатической нервной системы у пациентов 2-й

Таблица 1

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нитриты, мкг/мл	$3,35 \pm 0,47$	$2,02 \pm 0,18^*$	$2,46 \pm 0,29$
ЭД-1, фмоль/мл	$2,65 \pm 0,40$	$5,40 \pm 1,56$	$7,0 \pm 1,13\#$
МДА, нмоль/мл	$1,44 \pm 0,19$	$2,46 \pm 0,20^*$	$2,12 \pm 0,23$
СОД, % торможения	$31,13 \pm 4,91$	$10,05 \pm 1,06^*$	$14,60 \pm 1,38\#$
Каталаза, мкмоль/мл/мин	$15,31 \pm 1,82$	$35,34 \pm 4,89^*$	$25,97 \pm 2,71\#$

**Примечание:** ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; \* — статистическая значимость при  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость при  $p < 0,05$  между 1-й и 3-й группой.

Таблица 2

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатель	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 29)	3-я группа (n = 25)
	Мужчины		
Нитриты, мкг/мл	2,31 ± 1,0	1,75 ± 0,38	2,68 ± 0,50
ЭД-1, фмоль/мл	2,46 ± 1,13	6,36 ± 4,36	6,98 ± 2,23
МДА, нмоль/мл	2,05 ± 0,29	2,01 ± 0,26	1,84 ± 0,39
СОД, % торможения	36,05 ± 21,58	9,90 ± 1,82*	15,02 ± 2,29#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	18,89 ± 2,14	49,22 ± 11,46	28,56 ± 5,79
Показатель	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 21)
	Женщины		
Нитриты, мкг/мл	3,70 ± 0,51	2,17 ± 0,18*	2,29 ± 0,36#
ЭД-1, фмоль/мл	2,70 ± 0,45	5,13 ± 1,66	7,03 ± 1,03#
МДА, нмоль/мл	1,29 ± 0,21	2,71 ± 0,28*	2,29 ± 0,28
СОД, % торможения	29,90 ± 4,07	10,15 ± 1,33*	14,33 ± 1,76#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	14,41 ± 2,17	27,20 ± 3,26*	24,48 ± 2,73#

**Примечание:** ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; \* — статистическая значимость при  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость при  $p < 0,05$  между 1-й и 3-й группой.

Таблица 3

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	1-я возрастная группа		
Нитриты, мкг/мл	3,35 ± 0,47	1,99 ± 0,19*	1,65 ± 0,29#
ЭД-1, фмоль/мл	2,65 ± 0,40	6,63 ± 1,82	6,73 ± 1,31
МДА, нмоль/мл	2,05 ± 0,29	2,01 ± 0,26	1,84 ± 0,39
СОД, % торможения	36,05 ± 21,58	9,90 ± 1,82*	15,02 ± 2,29#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	18,89 ± 2,14	49,22 ± 11,46	28,56 ± 5,79
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	2-я возрастная группа		
Нитриты, мкг/мл		2,27 ± 0,43	3,34 ± 0,47
ЭД-1, фмоль/мл		8,60 ± 0,34	7,23 ± 1,83
МДА, нмоль/мл		2,62 ± 0,54	2,08 ± 0,36
СОД, % торможения		5,58 ± 0,98	15,20 ± 2,25##
Каталаза, мкмоль/мл/мин		46,95 ± 25,34	23,08 ± 2,62

**Примечание:** ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; \* — статистическая значимость при  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость при  $p < 0,05$  между 1-й и 3-й группой; ## — статистическая значимость при  $p < 0,05$  между 2-й и 3-й группой.

и 3-й групп, на что указывает снижение  $\gamma$ -MSSD и LF и что согласуется с литературными данными [21]. Однако, если мы можем утверждать, что вариабельность в HF интервале R-R в основном отражает активность блуждающего нерва, интерпретация LF компонента пока противоречива, так как на этот компонент оказывает влияние активность как симпатической, так и парасимпатической системы. Путем оценки относительного преобладания одного из этих двух компонентов мы выявили выраженное преобладание симпатических влияний во 2-й и 3-й

группах. Все это позволяет предположить, что по мере развития АГ, а затем и ИБС происходит снижение парасимпатических влияний, рост активности СНС, на фоне снижения всех вегетативных влияний на сердце [22, 23]. Обратная зависимость показателя мощности в спектре низких частот (LF) и уровня ЭЗВД ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ) предполагает возможное участие СНС в формировании ЭД у пациентов 2-й группы, а взаимосвязь VLF, LF и уровня ЭНВД ( $r = 0,50$  и  $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) — у пациентов 3-й группы.

При рассмотрении групп с учетом половой принадлежности мы выявили, что мужчины из 1-й группы значимо отличались по уровню VLF от мужчин 3-й группы ( $2398,80 \pm 151,34$  и  $1317,06 \pm 144,54$  м/с<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). У женщин всех исследуемых групп различия не были выявлены. Анализируя полученные данные у пациентов разного возраста, мы отметили, что снижение ВРС (за счет г-MSSD) в 1-й возрастной группе происходило от 1-й группы к 3-й. Наименьшее же значение показателя, отвечающего за парасимпатическую активность, отмечено во 2-й группе, что может свидетельствовать о значительно большем напряжении СНС у пациентов с АГ, нежели при сочетании АГ и ИБС, где снижение активности ВРС в целом возможно за счет истоще-

ния всей ВНС. У пациентов 2-й возрастной группы зарегистрировано снижение всех показателей ВРС во 2-й и 3-й группах (табл. 6).

Обратная взаимосвязь уровня SDAN и ЭЗВД ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,05$ ) выявлена у больных АГ в 1-й возрастной группе. У больных АГ в сочетании с ИБС 2-й возрастной группы значимые взаимосвязи не выявлены.

У больных 2-й группы без ожирения была определена взаимосвязь между LF и ЭЗВД ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ), HF и ЭЗВД ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ). В 3-й группе с ожирением между SDAN и ЭЗВД ( $r = -0,66$   $p < 0,05$ ). Показатели ВРС у пациентов всех групп с нормальным индексом массы тела и ожирением существенно не различались.

Таблица 4

**УРОВНИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ С УЧЕТОМ НОРМАЛЬНЫХ ИЛИ СНИЖЕННЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	ЭЗВД > 10%		
Нитриты, мкг/мл	2,76 ± 0,61	2,18 ± 0,33	2,22 ± 0,47
ЭД-1, фмоль/мл	3,39 ± 0,50	9,93 ± 2,51*	6,66 ± 1,75
МДА, нмоль/мл	1,23 ± 0,29	1,69 ± 0,30	1,61 ± 0,32
СОД, % торможения	23,99 ± 5,32	9,82 ± 2,23*	14,97 ± 3,02#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	12,96 ± 3,21	29,95 ± 5,75	25,21 ± 4,04
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	ЭЗВД < 10%		
Нитриты, мкг/мл	3,68 ± 0,75	1,85 ± 0,26	2,71 ± 0,50
ЭД-1, фмоль/мл	1,97 ± 0,63	10,20 ± 0,20	8,06 ± 0,52
МДА, нмоль/мл	2,05 ± 0,29	2,01 ± 0,26	1,84 ± 0,39
СОД, % торможения	34,29 ± 7,93	8,64 ± 1,02*	12,98 ± 1,68#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	15,93 ± 2,20	40,95 ± 7,72*	30,23 ± 4,27

**Примечание:** ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; \* — статистическая значимость различий при  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость различий при  $p < 0,05$  между 1-й и 3-й группой.

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
SDNN, м/с	136,35 ± 7,13	134,74 ± 4,34	133,88 ± 5,18
SDAN, м/с	121,58 ± 7,20	120,94 ± 4,62	122,19 ± 5,23
pNN50, м/с	5,88 ± 1,22	5,0 ± 0,76	4,38 ± 0,97
RMSSD, м/с	34,94 ± 4,51	24,60 ± 1,61*	23,80 ± 1,80#
LF, м/с <sup>2</sup>	1127,29 ± 388,53	596,57 ± 63,24	492,50 ± 65,21#
HF, м/с <sup>2</sup>	274,23 ± 84,83	167,94 ± 17,73	150,55 ± 19,62
VLF, м/с <sup>2</sup>	1721,56 ± 172,46	1523,17 ± 117,37	1272,63 ± 104,69
LF/HF	4,73 ± 0,63	3,95 ± 0,29	4,41 ± 0,60

**Примечание:** SDNN — стандартное отклонение от среднего R-R интервала; pNN50 — процент последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс; RMSSD — квадратный корень разностей последовательных R-R интервалов; LF — мощность волн низкой частоты; HF — мощность волн высокой частоты; VLF — мощность волн очень низкой частоты; \* — статистическая значимость различий при  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость различий при  $p < 0,05$  между 1-й и 3-й группой.

**ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА  
В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
		1-я возрастная группа	
RMSSD, м/с	34,94 ± 4,51	23,65 ± 1,76*	26,50 ± 2,42
pNN50, м/с	5,88 ± 1,22	4,48 ± 0,80	6,25 ± 1,64
LF, м/с <sup>2</sup>	1127,29 ± 388,53	552,89 ± 63,63	602,43 ± 124,11
HF, м/с <sup>2</sup>	274,23 ± 84,83	164,58 ± 20,52	211,06 ± 32,18
VLF, м/с <sup>2</sup>	1721,56 ± 172,46	1420,20 ± 126,07	1504,93 ± 201,53
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
		2-я возрастная группа	
RMSSD, м/с		29,16 ± 3,70	21,65 ± 2,54
pNN50, м/с		7,50 ± 2,06	2,90 ± 1,08#
LF, м/с <sup>2</sup>		807,66 ± 195,74	404,55 ± 58,78#
HF, м/с <sup>2</sup>		184,16 ± 31,85	102,15 ± 18,57#
VLF, м/с <sup>2</sup>		2020,83 ± 237,60	1086,80 ± 81,25#

**Примечание:** RMSSD — квадратный корень разностей последовательных R-R интервалов; pNN50 — процент последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс; VLF — мощность волн очень низкой частоты; LF — мощность волн низкой частоты; HF — мощность волн высокой частоты; \* — статистическая значимость различий при  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость различий при  $p < 0,05$  между 2-й и 3-й группой.

### Обсуждение

Проведенное в настоящей работе исследование позволило оценить наряду с сосудодвигательной функцией эндотелия динамику биохимических маркеров ЭД в разных группах, определить факторы, ассоциированные с ЭД в группах больных АГ и с сочетанием АГ и ИБС. У пациентов АГ по мере присоединения ИБС была выявлена отрицательная динамика маркеров ЭД, в виде снижения уровня нитритов, повышения ЭД-1, что подтверждает теорию об участии данных показателей в патогенезе атеросклероза и ИБС [8, 9]. Исключение составили пациенты старшего возраста в группе АГ и ИБС, у которых был зарегистрирован наиболее высокий уровень нитритов. Это может быть результатом ингибирующего действия NO при окислении липопротеинов низкой плотности. Ввиду того, что одними из конечных продуктов цепи реакций NO с липидными радикалами являются нитриты, уровень их в крови может быть повышен соответственно интенсивности свободнорадикального окисления липопротеинов низкой плотности при гиперхолестеринемии. Отсутствие различий в уровне нитритов у мужчин может быть следствием того, что уже в группе контроля имели место низкие значения метаболитов NO. Результаты исследования свидетельствуют, что исследуемые группы находились преимущественно на той или иной стадии окислительного стресса, обусловленного дисбалансом АОЗ и процессов ПОЛ. У больных АГ преобладало образование МДА, сохранялась

тенденция к повышению МДА у больных с сочетанием АГ и ИБС, антиоксидантная защита в виде СОД характеризовалась минимальными значениями в обеих группах, возрастала активность каталазы в сравнении с контрольной группой. Это можно объяснить тем, что функцией СОД является защита клеток от повреждающего действия продуктов ПОЛ. СОД является основным внутриклеточным окислителем, недостаток которого сопровождается увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов, что и подтвердилось полученными данными в нашем исследовании. При недостаточной способности СОД как фермента АОЗ справиться с продуктами перекисного окисления приходится на помощь каталаза, которая препятствует накоплению в клетках свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клеточные компоненты. Полученные нами данные позволяют предположить наличие общности патогенетической взаимосвязи процессов ПОЛ и АОЗ в развитии АГ и ИБС.

Несмотря на то, что неизвестен точный механизм связи, по которому АГ способствует развитию ИБС, большинство авторов указывают на важную роль нарушения нейрогуморальной регуляции [24]. Поэтому мы рассмотрели состояние ВНС с позиции одного из возможных «пусковых механизмов» в развитии сердечно-сосудистой патологии. Оценка корреляций показала значимое снижение спектральных показателей ВРС у пациентов с АГ и ИБС: мощности спектра области низких частот — LF, отражающего преимущественно активность

симпатического отдела ВНС, а также показателя RMSSD, отражающего влияние парасимпатического отдела ВНС. Симпато-парасимпатический индекс, отражающий баланс симпатической и парасимпатической активности (LF/HF), подтвердил преобладание активности СНС у пациентов с АГ и ИБС. У пациентов с сочетанием АГ и ИБС более низкие значения уровня LF можно объяснить снижением барорефлекторной чувствительности, вследствие атеросклеротического процесса в стенках сосудов, а также переходом на постмедиаторный этап (деградация) рецепторного аппарата, когда количество рецепторов (или норадреналина) в синапсах уменьшается, а на поверхности клетки компенсаторно увеличивается, то есть эффективная симпатическая стимуляция уменьшается, а общая повышается (в межклеточном пространстве много катехоламинов, в синапсах мало) [25, 26]. У мужчин преобладала активность симпатического звена (высокие показатели частотного отношения LF/HF, увеличивающегося от группы здоровых к группе АГ, а затем и АГ с ИБС), в то время как у женщин этот же показатель был значительно ниже, хотя тоже далек от нормы. В нашей работе мы выявили, что не только СНС играет важную роль в развитии АГ и ИБС у мужчин — одна из ведущих ролей в формировании патологии принадлежит мощности крайне низкочастотного компонента спектра, характеризующего влияние разнообразных гуморальных факторов на сердечный ритм. Высокий уровень VLF можно трактовать как гиперадаптивное состояние, сниженный уровень VLF — как энергодефицитное состояние. У мужчин показатель VLF отличался более высокими значениями в сравнении с женщинами, и характеризовался тенденцией к снижению от группы здоровых к АГ, а затем и ИБС. Оценка ВРС в зависимости от возраста показала, что у пациентов старшей возрастной группы выявляются более низкие значения мощности колебаний сердечного ритма во всех областях спектра (LF, HF, VLF). Снижение ВРС у данной категории больных может свидетельствовать об уменьшении регуляторных влияний на синусовый узел сердца ВНС; значительное снижение высокочастотных колебаний ритма сердца (HF) может отражать уменьшение парасимпатических влияний на синусовый узел, снижение низкочастотных колебаний ритма сердца (LF) — уменьшение вегетативных влияний, связанных с барорефлекторной активностью, умеренное снижение колебаний ритма сердца очень низкой частоты (VLF) может свидетельствовать о большей сохранности гуморальной регуляции по сравнению с нервно-рефлекторной. В целом для больных с сочетанием АГ и ИБС характерно изменение маркеров

сердечно-сосудистой автономной регуляции в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС, а также возникновение симпато-парасимпатического дисбаланса на фоне относительного снижения всех показателей ВРС. В литературе имеются сведения о взаимодействии ЭД и ВРС [15–18]. Эти данные нашли подтверждение и в нашей работе. В группе пациентов с АГ выявлена взаимосвязь между мощностью спектра области низких частот (LF) и уровнем ЭЗВД, у пациентов с сочетанием АГ и ИБС наблюдалась зависимость между мощностью спектра области низких (LF) и очень низких частот (VLF) и ЭНВД. ЭЗВД выявляет ЭД на ранних стадиях развития ЭД, в то время как более поздние изменения ЭД сопровождаются нарушением функционирования гладкомышечных клеток сосудистой стенки и связаны со снижением реакции плечевой артерии на введение нитроглицерина. Данные взаимосвязи позволяют сделать вывод об участии СНС в формировании ЭД как у больных АГ, так и у больных АГ и ИБС, только при присоединении ИБС имеет место активация не только симпатического отдела, но и гуморального звена нервной системы.

#### Заключение

Снижение сосудодвигательной функции эндотелия, дисрегуляция биохимических маркеров ЭД, дисбаланс АОЗ и ПОЛ, значимое снижение парасимпатических влияний на сердце на фоне повышенной активности симпатического отдела нервной системы, выявленная взаимосвязь ВРС и ЭД позволяют подтвердить общность патогенетических механизмов развития АГ и ИБС. Наиболее существенное влияние на развитие и прогрессирование ЭД у пациентов с АГ оказывают мужской пол, у больных с сочетанием АГ и ИБС — возраст.

#### Конфликт интересов/Conflict of interest

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

#### Список литературы/References

1. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension*. 2007;49(4):748–760.
2. Черкашин Д. В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции. СПб., 2004. [Cherkashin DV. Clinical significance and correction of endothelial dysfunction. St Petersburg, 2004. In Russian].
3. Channon KM, Qian H, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(8):1873–1876.
4. Toda N, Tanabe S, Nakanishi S. Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: recent advances. *Int J Angiol*. 2011;20(3):121–34. doi: 10.1055/s-0031-128322

5. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. *Кардиология*. 2001;2:50–58. [Gomazkov OA. Endothelin in cardiology: molecular, physiological and pathological aspects. *Kardiologiya*. 2001;2:50–58. In Russian].
6. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. *Вестник КРСУ*. 2003;7:14–18. [Lupinskaya ZA. The vascular endothelium is the main regulator of local blood flow. *Reporter of Kyrgyz-Russian Slavic University (KRSU) = Vestnik KRSU*. 2003;7:14–18. In Russian].
7. Коваленко В. Н., Гулая Н. М., Семикоппная Т. В., Коцюруба А. В., Корниенко Т. М. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. *Украинский кардиологический журнал*. 2008;8:34–37. [Kovalenko VN, Gulaya NM, Semikopnaya TV, Kotsyruba AV, Kornienko TM. Dysfunction of endothelium in patients with coronary heart disease combined with arterial hypertension. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal = Ukraine Journal of Cardiology*. 2008;8:34–37. In Russian].
8. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens*. 2001;14 (6 Pt 2):83S–89S.
9. Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review. *Cardiol Rev*. 2015;23(3):119–129. doi: 10.1097/CRD.0000000000000047
10. Алмазов В. А., Беркович О. А., Ситникова М. Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в раннем возрасте. *Кардиология*. 2001;5:26–29. [Almazov VA, Berkovich OA, Sitnikova MY. Endothelial dysfunction in patients with the newly onset of coronary heart disease at an early age. *Kardiologiya*. 2001;5:26–29. In Russian].
11. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал*. 2001;3:202–209. [Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction as a new concept for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Mezhdunarodniy Meditsinskiy Zhurnal = International Journal of Medicine*. 2001;3:202–209. In Russian].
12. Довгалецкий П. Я., Рыбак О. К., Фурман Н. В. Показатели вариабельности ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии. *Кардиология*. 2002;9:17–20. [Dovgalevsky PY, Rybak OK, Furman NV. Indices of heart rate variability in patients with ischemic heart disease depending on the severity of coronary atherosclerosis (according to selective coronary angiography) and functional class of angina. *Kardiologiya*. 2002;9:17–20. In Russian].
13. Karemaker JM. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical consideration and clinical applicability. *Clinical autonomic disorders. Evaluation and management*. In: Low PA ed. Boston etc.: Little Brown and Co, 1993. P. 315–330.
14. Wu HT, Liu CC, Sun CK, Liu AB, Chen CS, Yang CC et al. Simultaneous assessment of autonomic nervous and vascular endothelial functions in a rat model. *Biomed Tech (Berl)*. 2013;58 (2):205–212.
15. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. *Auton Neurosci*. 2012;169(2):107–112. doi: 10.1016/j.autneu.2012.05.005. Epub 2012 Jun 28
16. Кошельская О. А., Атрошенко А. В., Курлов И. О. Типы нарушений вегетативной регуляции ритма сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник аритмологии*. 2004;35:49–51. [Koshelskaya OA, Atroshenkov AV, Kurlov IO. The types of disorders of vegetative regulation of heart rhythm in patients with arterial hypertension associated with diabetes type 2 diabetes. *Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 2004;35:49–51. In Russian].
17. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A et al. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease. *Circ J*. 2013;77(4):1018–25.
18. Fyfe-Johnson AL, Muller CJ, Alonso A, Folsom AR, Gottesman RF, Rosamond WD et al. Heart rate variability and incident stroke: the atherosclerosis risk in Communities Study. *Stroke*. 2016;47(6):1452–1458. doi: 10.1161
19. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Бувальцев В. И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003;2(4):26–30. [Manukhina EB, Malyshev IY, Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction and hypertension: mechanisms and ways of correction. *Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;2 (4):26–30. In Russian].
20. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014;25(8):713–724. doi: 10.1097/MCA.0000000000000178
21. Мультиановский Б. Л., Лещинский Л. А., Кузелин Ю. Л. Влияние артериальной гипертензии на частотные показатели вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. *Вестник аритмологии*. 2005;40:39–44. [Multanovsky BL, Leschinsky LA, Kuzelin YL. The influence of arterial hypertension on the frequency indexes of heart rate variability according to the daily monitoring of the electrocardiogram. *Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 2005;40:39–44. In Russian].
22. Тарский Н. А., Швалева В. Н., Салтыков С. Ю., Муратова М. Ю., Карягин Т. В. Особенности время-частотного спектрального анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы. *Кардиология*. 2000;4:40–45. [Tarsky NA, Shvaleva VN, Saltykov SY, Muratova MY, Karyagin TV. Especially the time-frequency spectral analysis of heart rate in healthy persons and patients with arterial hypertension with orthostatic. *Kardiologiya*. 2000;4:40–45. In Russian].
23. Yıldız BS, Özkan E, Esin F, Özkan H, Alihanoglu YI, Kılıç İD et al. Evaluation of heart rate variability in patients with coronary artery ectasia and coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(4):306–314. doi: 10.5543/tkda.2015.84899
24. Tomiyama H, Yoshida M, Higashi Y, Takase B, Furumoto T, Kario K et al; sub-group study of FMD-J. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(10):914–918. doi: 10.1038/hr.2014.103. Epub 2014 Jun 19
25. Фролькис В. В., Верхратский Н. С., Шевчук В. Г. Нервная регуляция функции сердца при старении. *Физиол. журн. СССР*. 1977;63:1134–1143. [Frolkis VV, Verhratsky NS, Schevchuk VG. Nervous regulation of heart function in aging. *Physiologychesky Zhurnal SSSR = Physiological Journal of the USSR*. 1977;63:1134–1143. In Russian].
26. Шабалин А. В., Гуляева Е. Н., Торочкина Е. Е., Веркошанская Э. М., Коваленко О. В., Криковцов А. С. Клиническая значимость вариабельности ритма сердца и продолжительности интервала Q-T при холтеровском мониторировании ЭКГ у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(1):39–42. [Shabalin AV, Gulyaeva EN, Torochkina EE, Verkoshanskaya EM, Kovalenko OV, Krikovtsov AS. The clinical significance of heart rate variability and duration of Q-T interval

at Holter ECG monitoring in patients with essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2004;10 (1):39–42. In Russian].

#### **Информация об авторах**

Мусихина Наталья Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Петелина Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Махнева Елена Андреевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Еменева Ирина Владимировна — аспирант «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН.

#### **Author information**

Natalia A. Musikhina, MD, PhD, Head, Urgent Cardiology Department, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Ludmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Tatiana I. Petelina, MD, PhD, Senior Researcher, Arterial Hypertension Department, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Elena A. Makhneva, MD, PhD, Junior Researcher, Urgent Cardiology Department, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Irina V. Emeneva, MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”.

36



Кандесартан блокирует АТ1 рецепторы более 36 часов<sup>2</sup>

Чтобы больше времени не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает целевое артериальное давление дольше других препаратов<sup>\*1,2</sup>

**Ордисс®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензин II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с АТФ ингибиторами или при непереносимости АТФ ингибиторов. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина — препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): часто — головокружение, головная боль, слабость; часто — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «Способы указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

**Ордисс Н®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензин II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонамидов; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки, детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение, гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокалиемия; головноекружение, вертиго; слабость, повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови, глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.



\* В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, олмесартан) и амлодипином.

1. Eisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13
2. Minatoguchi S et al., *Blood Pressure*, 2013; 22 (Suppl 1): 29–37

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35  
Тел. +7 495 644 22 34. Факс +7 495 644 22 35  
www.teva.ru



# Кардосал®

олмесартана медоксомил

# Кардосал® Plus

олмесартана медоксомил + гидрохлоротиазид



**Кардосал (олмесартан) обладает высокой антигипертензивной эффективностью<sup>1-2</sup> и дополнительными ангиопротективными свойствами<sup>3-5\*</sup>**

\* Выраженное снижение уровня маркеров воспаления<sup>3</sup>, улучшение морфологии резистивных артерий<sup>4</sup>, уменьшение объема крупных атером<sup>5</sup> у пациентов с артериальной гипертензией.

## Кардосал®: краткая инструкция

**Торговое патентованное название:** Кардосал®. **Международное непатентованное название:** Олмесартана медоксомил. **Формы выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 10, 20, 40 мг. № 28. **Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензина II рецепторные антагонисты.  
**Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Кардосал® принимают внутрь в одно и то же время, независимо от приема пищи 1 раз в день, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата – 10 мг, 20 мг или 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); одновременное применение у пациентов с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный альдостеронизм; гиперкальциемия, гипонатриемия (риск дегидратации, артериальной гипотензии, почечной недостаточности); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца (ИБС); цереброваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет); печеночная недостаточность средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с диуретиками; при одновременном применении с препаратами лития. **Побочное действие:** частое. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель. **Со стороны пищеварительного тракта:** диарея, диспепсия, гастроинтестит, боль в животе, тошнота. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит. **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекция мочевых путей. **Со стороны обмена веществ и питания:** повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. **Прочие нарушения:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатинфосфокиназы. Более подробную информацию см. в инструкции по применению.

## Кардосал® плюс: краткая инструкция

**Торговое патентованное название:** Кардосал® плюс. **Международное непатентованное название или группировочное название:** Гидрохлоротиазид + Олмесартана медоксомил. **Состав на одну таблетку:** олмесартана медоксомил 20 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг. **Формы выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 28. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом). **Способ применения и дозы:** Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время независимо от приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку в сутки (особенности режима дозирования у разных групп пациентов в инструкции 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 гипонатриемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>); беременность; период грудного вскармливания; 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, печеночная 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; при угнетении костномозгового кроветворения; состояния, 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):** частое. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Общие нарушения:** астения, боль в грудной клетке, усталость, периферические отеки. Более подробную информацию см. в инструкции по применению.

1. Redon J and Fabia MJ. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156
2. Fabia MJ et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336
3. Fliser D. et al. Circulation 2004,110,1103-7.
4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172
5. Stumpe O. et al., Ther Asv CardiovascDis 2007; 1: 97-106

RU\_Card-Card Plus\_1\_2016.10.2016

ООО «Берлин-Хеми/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**