

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

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

## НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (США)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

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

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

Периодичность — 6 выпусков в год  
Тираж — 5 000 экземпляров

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

**Главный бухгалтер**  
Шапсон М. В.

**Технический редактор**  
Новоселова К. О.

**Корректор**  
Герцен К. В.

**Дизайн, верстка**  
Морозов П. В.

**Архив номеров:** [htn.almazovcentre.ru](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)

## 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](mailto:htn.almazovcentre.ru)

**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**

Karpenko M. A. (St Petersburg)

#### **SCIENTIFIC EDITORS**

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

#### **EDITORIAL BOARD**

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

#### **EDITORIAL COUNCIL**

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

SINCE 1995

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

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

The Journal is recommended by the High  
Attestation Commission as one  
of the leading scientific journals  
for publications

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

Periodicity — 6 issues per year  
Circulation 5000 copies.

**Director on Marketing** Tanicheva A. A.

**General Accountant** Shapson M. V.

**Technical editor** Novoselova K. O.

**Proofreader** Gertsen K. V.

**Makeup** Morozov P. V.

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

*The Issue is supported by the Committee on Science  
and High School of St Petersburg Government.*

## Содержание:

- 128 Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. **Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении**
- 144 Цырлин В. А., Плисс М. Г., Кузьменко Н. В. **История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней**
- 153 Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Демченко Е. А., Конради А. О. **Физическая активность — полувековая история формирования рекомендаций и поиска методов оценки**
- 160 Мельникова Е. В., Бабенко А. Ю., Неймарк А. Е. **Влияние баллонирования желудка и терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на артериальную гипертензию и другие компоненты метаболического синдрома**
- 169 Морголь А. С., Янковская Л. В. **Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью**
- 177 Маковева Е. А. **Взаимосвязь показателей суточного мониторинга артериального давления со структурно-функциональными параметрами левого желудочка у больных гипертонической болезнью**
- 184 Одегова А. А., Тарловская Е. И. **Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией**
- 192 Бузюк С. В., Бернгардт Э. Р., Зафираки В. К., Кижватова Н. В. **Структурно-функциональное состояние миокарда и предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией после электрической кардиоверсии**

## Content:

- 128 Ushakov A. V., Ivanchenko V. S., Gagarina A. A. **Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress**
- 144 Tsyrilin V. A., Pliss M. G., Kuzmenko N. V. **The history of blood pressure measurement: from Hales to our days**
- 153 Orlov A. V., Rotar O. P., Boyarinova M. A., Demchenko E. A., Konradi A. O. **Physical activity — history and development of methodology and guidelines**
- 160 Melnikova E. V., Babenko A. Y., Neymark A. E. **The impact of intragastric balloon and therapy by glucagon-like peptide-1 receptor agonist on arterial hypertension and other components of metabolic syndrome**
- 169 Morgol A. S., Yankovskaya L. V. **The association between vitamin D and myocardial structure and function in congestive heart failure**
- 177 Makoveeva E. A. **Interrelation of indicators of ambulatory blood pressure monitoring with structural and functional parameters of the left ventricle in hypertensive patients**
- 184 Odegova A. A., Tarlovskaya E. I. **Effects of asthma severity on cardiac remodeling in patients with arterial hypertension**
- 192 Buzyuk S. V., Berngardt E. R., Zafiraki V. K., Kizhvatoва N. V. **Myocardial structure and function and predictors of recurrent atrial fibrillation in hypertensive patients after electrical cardioversion**

**Содержание:**

- 204** Звартау Н. Э., Конради А. О., Корнева Е. В., Бессонова Н. А., Болдueva С. А., Егорова Л. П., Езип В. В., Голощекин Б. М., Марцевич С. Ю., Сайганов С. С., Шогенов З. С., Кобалава Ж. Д., Вишневский А. Ю., Зражевский К. Н., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю. **Сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана и лозартана при артериальной гипертензии 1–2 степени**
- 217** Дроботья Н. В., Гусейнова Э. Ш., Малахов М. В., Пироженко А. А. **Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов**

**Content:**

- 204** Zvartau N. E., Konradi A. O., Korneva E. V., Bessonova N. A., Boldueva S. A., Egorova L. P., Esip V. V., Goloshchekin B. M., Martsevich S. Yu., Sayganov S. S., Shogenov Z. S., Kobalava Zh. D., Vishnevskiy A. Yu., Zrazhevskiy K. N., Khozyainova N. Yu., Samsonov M. Yu. **Efficacy and safety of fimasartan, a new angiotensin-receptor blocker, compared to losartan in mild-to-moderate hypertension**
- 217** Drobotya N. V., Guseinova E. Sh., Malakhov M. V., Pirozhenko A. A. **Comparative effects of antihypertensive therapy modes on the wall rigidity of various blood vessels**



### Глубокоуважаемые читатели!

Коррекция факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является одной из основных задач профилактической медицины, однако, несмотря на то, что их выявлению и устранению уделяется много внимания, показатели сердечно-сосудистой заболеваемости остаются крайне высокими во всем мире.

В представленный Вашему вниманию выпуск журнала «Артериальная гипертензия» включено несколько работ, посвященных вопросам, относящимся к профилактической медицине. В частности, в обзорной статье суммированы данные о роли психоэмоциональных факторов в развитии стойкой артериальной гипертензии, а также о маркерах и механизмах хронического стресса. Не менее важное место в профилактических подходах занимает оценка и модификация уровня физической активности. В опубликованной лекции подробно освещены как существующие разнообразные подходы к измерению уровня, интенсивности и длительности физических нагрузок, так и общепринятые рекомендации. В историческом очерке

рассматриваются всевозможные методы измерения уровня артериального давления, существовавшие в разные времена — от Хейлса, осуществившего первое измерение артериального давления, до наших дней.

В статьях, представляющих результаты собственных исследований, обсуждаются вопросы структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, в частности роли витамина D, сопутствующей бронхолегочной патологии в развитии кардиоваскулярного ремоделирования, влияния терапии на динамику морфофункциональных показателей и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Мы надеемся, что опубликованные материалы будут интересны и полезны как в клинической, так и в научной работе.

С уважением

Д. м. н., профессор,  
член редколлегии журнала  
**М. А. Карпенко**

## Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении

А. В. Ушаков, В. С. Иванченко, А. А. Гагарина

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Крымский федеральный университет  
имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

### Контактная информация:

Ушаков Алексей Витальевич,  
Медицинская академия  
имени С. И. Георгиевского ФГАОУ  
ВО «Крымский федеральный универ-  
ситет имени В. И. Вернадского»,  
кафедра внутренней медицины  
№ 1 с курсом клинической  
фармакологии, пр. Академика  
Вернадского, д. 4, Симферополь,  
Россия, 295007.  
Тел.: +7(3652)54–50–36.

Статья поступила в редакцию  
18.02.16 и принята к печати 11.04.16.

### Резюме

Статья представляет собой обзор литературы, в котором обсуждается значимость психоэмоциональных факторов в формировании стойкой артериальной гипертензии (АГ). АГ и ассоциированные с ней сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения. Как известно, повышенное артериальное давление (АД) является основным модифицируемым фактором риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Патогенез АГ является сложным и многофакторным с существенной вариабельностью задействуемых механизмов у каждого конкретного больного. В этой связи определение конкретных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития стойкого повышения АД у отдельного пациента, позволит существенно индивидуализировать терапевтические подходы, а следовательно, и повысить эффективность лечения. Среди факторов, способствующих становлению АГ, в последнее время вновь стало широко обсуждаться влияние психоэмоционального стресса. Глобальная урбанизация, малоподвижный образ жизни, ежедневный стресс на рабочем месте и отсутствие социальной поддержки приводят к повышенной тревожности, неуверенности и, наконец, к хроническому психоэмоциональному напряжению. В данном обзоре проанализированы основные психофизиологические маркеры хронического стресса, а также нейроэндокринные и иммунологические механизмы, лежащие в основе формирования АГ. Обсуждается роль эндотелиальной дисфункции в качестве связывающего звена между хроническим стрессом и стабильным повышением АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, психоэмоциональный стресс, патогенез, кортизол, С-реактивный белок, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):128–143. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143.

## Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress

A. V. Ushakov, V. S. Ivanchenko, A. A. Gagarina

Medical Academy named after S. I. Georgievsky,  
V. I. Vernadsky Crimean Federal University,  
Simferopol, Russia

### Corresponding author:

Alexey V. Ushakov,  
Medical Academy named after  
S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky  
Crimean Federal University, Department  
of Internal Medicine No.1 with  
the Clinical Pharmacology course,  
4 Academician Vernadsky avenue,  
Simferopol, 295007 Russia.  
Phone: +7(3652)54–50–36.

Received 18 February 2016;  
accepted 11 April 2016.

### Abstract

The article is based on literature review and describes the implication of psycho-emotional factors in the development of arterial hypertension (HTN). HTN and its cardiovascular complications take a leading place among the causes of high mortality and disability in the adult population. High blood pressure (BP) is known to be a major modifiable risk factor for premature death, myocardial infarction, stroke and other cardiovascular diseases. The pathogenesis of HTN is complex and multifactorial with a significant variability of the involved mechanisms in individual patients. In this regard, the determination of specific pathogenic mechanisms underlying stable BP elevation would substantially individualize therapeutic approaches, and hence increase the effectiveness of treatment. The role of psycho-emotional stress has been recently reassessed and it is widely discussed as a factor contributing to the HTN formation. Global urbanization, sedentary lifestyle, daily work-related stress, lack of physical activity and social support lead to increased anxiety, uncertainty, and finally to chronic mental and emotional stress. This review analyzes the main physiological markers of chronic stress, neuroendocrine and immunological mechanisms underlying the development of HTN. The role of endothelial dysfunction as a binding link between chronic stress and high BP is also discussed.

**Key words:** arterial hypertension, psychoemotional stress, pathogenesis, cortisol, C-reactive protein, endothelial dysfunction

*For citation:* Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):128–143. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143.

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ней, в настоящее время занимают лидирующую позицию среди основных причин смерти и ранней инвалидизации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания ежегодно являются причиной порядка 17 миллионов случаев смерти, из них от осложнений АГ умирает около 9,4 миллиона человек в год [1].

АГ является ведущим фактором риска ишемической болезни сердца и cerebrovasкулярных заболеваний, на ее долю приходится 45 % смертельных случаев, вызванных болезнями сердца, и 51 % — вследствие нарушения мозгового кровообращения [2]. Согласно информации, предоставленной национальным эпидемиологическим исследованием ЭССЕ-РФ, на территории Российской Федерации повышенное артериальное давление (АД) наблюдается у 48,1 % мужчин и 40,7 % женщин, при

этом смертность от осложнений АГ среди мужчин превышает смертность среди женщин в 4,7 раза [3, 4]. Такие высокие показатели заболеваемости и смертности могут быть обусловлены целым рядом причин, а именно старением населения, неблагоприятными факторами окружающей среды, поведенческими особенностями, такими как чрезмерное потребление поваренной соли и алкоголя, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, постоянные стрессовые ситуации [5, 6].

Патогенез АГ является сложным и многофакторным с существенной вариабельностью задействованных механизмов у каждого конкретного больного. В этой связи определение конкретных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития стойкого повышения АД у отдельного пациента, позволит существенно индивидуализировать терапевтические подходы, а следовательно, и повысить эффективность лечения.

*Роль хронического психоэмоционального стресса в развитии артериальной гипертензии*

Среди факторов, способствующих формированию АГ, в последнее время вновь стало широко обсуждаться влияние психоэмоционального стресса [7–11].

В рамках программы ВОЗ «MONICA-psychosocial» были обследованы 657 мужчин в возрасте 25–64 лет, жители одного из районов Новосибирска, с целью оценки вклада стресса в семье и на работе в риск развития АГ в открытой мужской популяции. По итогам 14-летнего наблюдения сделаны выводы, что наибольший риск возникновения АГ в открытой популяции мужчин, испытывающих стресс на работе и в семье, существовал в течение первых 10 лет и в 5–7 раз превышал риск у тех, кто не испытывал стрессовых ситуаций [12].

Показательными также являются результаты наблюдения М. Timio с соавторами (1996) за монахинями, которые находились в уединенной и неизменной среде монастыря, и контрольной группой женщин, проживающих в том же регионе вне монастыря. В течение 20-летнего периода исследования было установлено значительное повышение систолического и диастолического АД в контрольной группе по сравнению с монахинями, что объяснялось надежной психоэмоциональной защищенностью последних, препятствующей развитию АГ [13].

Согласно результатам популяционного исследования N. Granado с соавторами (2009), у 6,9% ранее здоровых военнослужащих США по истечении нескольких лет службы или участия в боевых действиях была впервые обнаружена

АГ, что подтверждало роль психоэмоционального напряжения, связанного с военной обстановкой, в развитии АГ [14].

История изучения стресса как общего адаптационного синдрома началась с учения Ганса Селье [15]. Понятие стресса характеризуется состоянием, возникающим вследствие воздействия на человека неблагоприятных факторов окружающей среды, чрезвычайных событий и обстоятельств. Принято считать, что стресс — это любые раздражители (физические, социальные и психологические), которые приводят к состоянию высокой напряженности, физического и психического дискомфорта, депрессии [16]. В ответ на острое воздействие стрессовых факторов происходит немедленная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы, что обеспечивает поддержание гомеостаза и является необходимым защитным механизмом. Однако при постоянном действии стрессовых факторов либо длительном пребывании организма в готовности к стрессу достигается состояние аллостатической нагрузки, которое проявляется нервно-психическим перенапряжением, негативными эмоциональными переживаниями, состояниями тревоги и дезадаптации. В современной литературе под психоэмоциональным стрессом понимаются субъективные реакции, отражающие внутреннее психическое состояние напряжения и возбуждения. Долговременное состояние психоэмоционального напряжения приводит к снижению адаптации организма и создает прочный фундамент для развития соматической патологии, в том числе сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [17–19].

Одним из ключевых факторов, лежащих в основе формирования психосоматической патологии, являются неотрагированные отрицательные эмоции, приводящие к длительному психоэмоциональному перенапряжению, на фоне отсутствия адекватной физической нагрузки, обусловленной особенностями образа жизни или профессиональной деятельностью [20]. Важную роль в реализации негативного влияния психоэмоционального стресса на сердечно-сосудистую систему играет изменение образа жизни и приобретение негативных поведенческих особенностей, таких как курение, алкоголизм, употребление чрезмерного количества углеводов и жиров, гиподинамия [11, 19]. Недостаточная физическая активность препятствует эффективному ответу на воздействие психоэмоциональных раздражителей, что в результате приводит к нарушению эволюционно закрепленной взаимосвязи между выраженностью реакции тревоги и последующей функциональной

активностью при мышечной деятельности [20, 21]. При выполнении физических нагрузок наблюдается активация биологических механизмов (симпато-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой осей, сердечно-сосудистой системы), изменения на клеточном и молекулярном уровнях, однотипные с механизмами, вызванными воздействием стресса. Таким образом, под влиянием систематических физических упражнений создаются благоприятные условия для формирования перекрестной адаптации и повышения устойчивости к стрессовым воздействиям [22–24]. На основании проспективного исследования S. Tokes и соавторов было обнаружено, что регулярные физические упражнения снижают вероятность развития депрессии и выгорания на рабочем месте [25]. Метаанализ, проведенный K. Forsic и соавторами с целью установления связи между физической активностью, сердечно-сосудистой стресс-реактивностью и восстановительным периодом, показал, что хорошая физическая подготовка коррелировала с более низкими показателями частоты сердечных сокращений и систолического АД в ответ на стрессовое воздействие, а также была ассоциирована с более быстрым восстановлением частоты сердечных сокращений к исходным уровням [26]. Данные метаанализа, выполненного D. Gasperin и соавторами (2009), указывали на то, что обследуемые здоровые лица, у которых во время выполнения психологически напряженных заданий (стресс-реактивность) и после их выполнения (восстановительный период) наблюдались более высокие уровни АД, впоследствии имели большие шансы развития АГ [27]. Как известно, повторяющиеся эпизоды гиперреактивности сердечно-сосудистой системы и замедленный восстановительный период способны приводить к развитию АГ вследствие ремоделирования сосудистой стенки и нарушения долгосрочных механизмов регуляции АД [28, 29]. Таким образом, физические упражнения благоприятно влияют на кардиоваскулярную реактивность, ослабляют негативные последствия стресса и способствуют восстановлению после стресса. Кроме того, физическая активность обладает непосредственными психологическими преимуществами по сравнению с другими лечебными мероприятиями, благодаря чему может служить эффективной адъювантной терапией [28].

Ведущая роль психоэмоциональных факторов в становлении АГ рассматривалась еще в начале прошлого столетия отечественными учеными Г. Ф. Лангом и А. Л. Мясниковым, согласно представлениям которых основной причиной АГ являлось формирование на фоне частых психоэмоциональных

перегрузок патологической доминанты в головном мозге и нарушение центральной регуляции АД [30, 31]. Впоследствии на основе многочисленных экспериментальных моделей нейрогенная концепция АГ неоднократно рассматривалась зарубежными учеными, такими как B. Folkov, G. Noll, J. Henry и другими [32, 33]. В настоящее время данная теория продолжает быть актуальной в научной среде, что связано с высокой долей негативных психосоциальных факторов в современном обществе и их роли в развитии соматической патологии.

Трудность изучения механизмов взаимодействия психоэмоционального стресса с развитием АГ заключается в отсутствии специфических общепринятых методик для измерения уровня стресса. В одних исследованиях наблюдают физиологические изменения при действии стрессовых факторов, связанные с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой осей, определяя концентрацию в сыворотке крови катехоламинов [34, 35], кортизола [36], дегидроэпиандростерона [37, 38]. К примеру, M. Esler и соавторы (2008) путем измерения концентрации норадреналина и его липофильных метаболитов во внутренней яремной вене определяли оборот норадреналина в подкорковых структурах головного мозга. В их наблюдениях был выявлен повышенный оборот норадреналина в гипоталамусе и миндалевидном теле у гипертензивных пациентов и пациентов с паническими расстройствами, что подчеркивало роль психоэмоциональных факторов в патогенезе АГ [35]. В исследовании M. C. Gadinger и соавторов (2011) было установлено, что выраженное эмоциональное напряжение на работе было связано с более высоким индексом кортизол/дегидроэпиандростерон и, соответственно, снижением уровня циркулирующего дегидроэпиандростерона по сравнению с менее напряженными условиями труда [38].

С учетом неоспоримого факта гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) под действием стресса другим не менее популярным методом исследования является анализ вариабельности сердечного ритма и АД. Так, у офицеров сухопутных войск, страдающих АГ, особенности работы которых связаны со специфическими стрессовыми ситуациями, при обследовании была выявлена синусовая тахикардия в состоянии покоя, больший индекс напряжения регуляторных систем и вегетативный показатель ритма по сравнению с контрольной группой [39]. Метаанализ, проведенный J. Thayer с соавторами (2012), подтвердил потенциальную роль вариабельности сердечного ритма в качестве маркера стресса [40]. Авторами

была выявлена связь активации некоторых мозговых структур, а именно миндалевидного тела и медиальной префронтальной корковой зоны, которые отвечают за восприятие угрозы и безопасности, с вариабельностью сердечного ритма. В метаанализе 22 перекрестных исследований, проведенном P. Landsbergis с соавторами (2013), было установлено, что выраженное эмоциональное напряжение на работе в течение нескольких лет приводило у обследуемых лиц к повышению систолического АД на 11 мм рт. ст. и диастолического АД на 7 мм рт. ст. по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой, однако данная связь была значительно сильнее у мужчин, чем у женщин [41]. В другом исследовании было обнаружено, что психоэмоциональное напряжение на работе было ассоциировано с нарушением нормальных суточных ритмов АД. У мужчин, испытывающих высокое напряжение на рабочем месте, отмечена меньшая степень снижения систолического АД в период ночного сна по сравнению с теми, кто не испытывал рабочего напряжения [42]. Таким образом, состояние сердечно-сосудистой системы — это универсальный индикатор адаптационно-приспособительных реакций организма, а связанные с этим нарушения вариабельности сердечного ритма, АД и его циркадианных ритмов являются маркерами дисфункции автономной нервной системы, которая играет ключевую роль в генезе АГ [43].

Другим не менее распространенным методом оценки наличия и степени психоэмоционального напряжения является применение психологических шкал и опросников. Существует большое разнообразие данных психологических шкал, среди которых можно выделить наиболее часто встречающиеся в современной научной литературе. Шкала восприятия стресса PSS (Perceived stress scale) [43] включает в себя 10 вопросов о мыслях и ощущениях пациента в течение последнего месяца и характеризует частоту определенных эмоций и выраженность индивидуального восприятия стрессовых ситуаций. Для исследования степени психоэмоционального напряжения на рабочем месте существует две основные модели: модель рабочего напряжения R. Karasek «требование-контроль» [45] и модель дисбаланса J. Siegrist «усилие-вознаграждение» [46]. Данные модели описывают хронические стрессогенные ситуации на рабочем месте, связанные либо с высокими требованиями и невозможностью самостоятельного контроля ситуации, либо с несоответствием затраченного усилия и полученного в итоге вознаграждения. В систематическом обзоре, выполнен-

ном М. Gilbert-Ouimet с соавторами (2014), была установлена тесная взаимосвязь моделей рабочего напряжения «требование-контроль» и «усилие-вознаграждение» с развитием АГ [47]. С целью оценки особенностей психофизиологического профиля пациентов применяется стандартизованный многофакторный метод исследования личности [48], состоящий из 13 шкал. Интерпретация результатов осуществляется по 10 базисным шкалам: сверхконтроля, пессимистичности, эмоциональной лабильности, импульсивности, мужественности-женственности, ригидности, тревожности, индивидуалистичности, оптимистичности и интроверсии. Шкала PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона в переводе Н. Е. Водопьяновой (2009) предназначена для измерения феноменологической структуры переживаний [16] и позволяет определить интегральный показатель психической напряженности, который коррелирует со шкалой Гамильтона для оценки тревоги и депрессии [49] и шкалой Спилбергера-Ханина для оценки личностной и реактивной тревожности [50]. В большинстве исследований повышенный уровень тревоги и депрессии рассматривают как эквивалент психологического стресса и напряжения. Так, в рамках программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная (MOPSY)» изучалось влияние личностной тревожности на относительный риск развития АГ в течение 16 лет в открытой популяции женщин в возрасте 25–64 лет [51]. По результатам наблюдений среди женщин, отмечался высокий уровень личностной тревожности который был связан с повышенным риском развития АГ, особенно в первые 5 лет наблюдения. В другом исследовании проводили оценку уровня нервно-психического напряжения с помощью психологических опросников, среди которых была шкала PSM-25, у пациентов с разной степенью тяжести и стадией АГ [52]. Было выявлено значительное увеличение уровня стрессорного напряжения у пациентов с АГ 1 и 2 стадии; при этом также наблюдалась максимальная выраженность нейроэндокринных реакций, проявлявшихся повышением уровня кортизола и адренкортикотропного гормона.

Хроническое психоэмоциональное напряжение, повышенный уровень тревоги и депрессии являются независимыми факторами риска развития неблагоприятных событий у пациентов, страдающих АГ. В работе О. В. Антонышевой было отмечено, что высокий уровень депрессии, повышенный уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с АГ приводят к увеличению частоты случаев нестабильной стенокардии, гипертонических кризов и госпитализаций [53].

### **Биомаркеры хронического психоэмоционального напряжения**

*Иммунологические биомаркеры психоэмоционального напряжения и артериальной гипертензии*

В современной литературе существуют убедительные данные, свидетельствующие о влиянии психоэмоционального напряжения на иммунную систему [54–57]. Возникновение системного воспаления рассматривается в качестве вероятного механизма, объединяющего хронический стресс с развитием АГ [58, 59]. Как упоминалось выше, психоэмоциональный стресс способствует активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, тем самым провоцируя выделение кортизола и катехоламинов, которые в свою очередь вызывают воспалительную реакцию с продукцией цитокинов и белков острой фазы. В случае продолжительного воздействия стресса развивается хроническое субклиническое воспаление, приводящее к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и формированию атеросклероза [60]. По данным некоторых авторов, в результате воспаления формируются измененные белки в сосудистой системе, распознаваемые Т-клетками в качестве чужеродных субстанций. Это, в свою очередь, ведет к миграции макрофагов, лейкоцитов и жидкой части крови в стенку сосуда, выработке цитокинов и формированию свободных радикалов, пролиферации гладкомышечных клеток меди, в конечном итоге приводя к вазоконстрикции и ремоделированию сосудов [61, 62].

Многочисленные исследования указывают на взаимосвязь психоэмоционального стресса с различными иммунологическими маркерами, такими как количество Т-лимфоцитов, естественных киллеров, уровень интерлейкина-6, соотношение CD4/CD8 [63–65]. Обращает на себя внимание тот факт, что у людей, испытывающих стресс на работе, часто наблюдается изменение иммунологических показателей и отмечается субклиническое воспаление [66, 67]. Так, исследование Р. Marvar (2012) обнаружило, что повторяющийся ежедневный стресс активирует Т-лимфоциты и приводит к сосудистому воспалению, что может способствовать развитию АГ [65]. Систематический обзор, проведенный А. Nakata в 2012 году [66] также предоставил данные, что рабочее напряжение, особенно высокие требования и недостаточная социальная поддержка, связана с повышением уровней иммунологических маркеров, а именно увеличением концентрации в крови С-реактивного белка (СРБ).

В последние годы активно изучается связь системного хронического воспаления с АГ [68–71]. Однако однозначного ответа на вопросы о том,

является воспалительная реакция причиной или следствием АГ и о том, как варьируют причинно-следственные взаимоотношения данных факторов у разных пациентов, пока не существует.

Воспаление — защитно-приспособительная реакция организма, выработанная в ходе эволюции, возникающая в ответ на воздействие потенциально вредных внешних и внутренних факторов. Это комплексный процесс, представляющий каскад последовательных реакций, в ходе которого иммунокомпетентные клетки идентифицируют пораженный участок и ликвидируют чужеродного агента с последующим восстановлением ткани в месте повреждения. Любая воспалительная реакция требует взаимодействия клеточной поверхности, матрикса и цитокинов [72].

СРБ является наиболее широко изученным иммунологическим маркером, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с АГ [73–76]. СРБ относится к белкам острой фазы, он активирует систему комплемента, усиливает фагоцитоз и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1 $\beta$ . В ряде исследований была выявлена тесная связь между содержанием СРБ в сыворотке крови пациентов и развитием АГ и ее осложнений. Так, в работе Л. М. Василец с соавторами (2012) выявлено, что показатели цитокинового спектра — ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа и СРБ — у пациентов с АГ были повышены в сравнении с контрольной группой, а при проведении многофакторного анализа СРБ показал предикторную значимость в прогнозировании развития АГ [77]. В другом исследовании изучалась взаимосвязь уровня цитокинов со степенью повышения АД и стадий АГ, в ходе которого было отмечено возрастание уровня СРБ с утяжелением стадии АГ и при наличии метаболического синдрома [78]. Существуют неоспоримые доказательства того, что повышение СРБ ассоциировано не только с АГ, но и с предгипертензией [79, 80]. В когортном исследовании CRISPS (Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study) отмечена независимая роль уровня СРБ в плазме крови как фактора риска будущего развития АГ [81].

Кроме того, СРБ активно используется в эпидемиологических исследованиях в качестве иммунологического маркера при воздействии стрессовых факторов [82–84]. Так, в перекрестном анализе, проведенном М. К. Wium-Andersen с соавторами (2013), была выявлена стойкая взаимосвязь повышенного уровня СРБ с увеличением риска психологического дистресса и депрессии у обследуемых лиц [85]. В работе W. E. Copeland с соавторами

(2012) отмечалось влияние тревожных расстройств на увеличение уровня СРБ [86].

Также существуют данные, демонстрирующие более высокие концентрации ИЛ-6 в крови пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными пациентами [77, 87, 88]. В проспективном исследовании О. А. Радаевой (2012) было выявлено, что изменение уровня ИЛ-6 у пациентов с АГ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [89]. По данным L. Lukic с соавторами (2014), развитие АГ у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа зависит от повышения инсулинорезистентности и уровня ИЛ-6 [90].

М. Namer и соавторы (2007) при изучении взаимосвязи физической подготовки с сердечно-сосудистой реактивностью и изменением уровня провоспалительных цитокинов во время стресса выявили, что удовлетворительная физическая подготовка ассоциирована с более низкими уровнями ИЛ-6 ( $\beta = 0,24$ ;  $p = 0,005$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  ( $\beta = 0,27$ ;  $p = 0,002$ ) в ответ на воздействие стресса, таким образом, подчеркивая важную роль физической активности в качестве механизма, снижающего сердечно-сосудистый риск [91].

*Нейрогуморальные биомаркеры психоэмоционального напряжения и артериальной гипертензии*

Наиболее вероятным патофизиологическим механизмом, связывающим психоэмоциональный стресс и АГ, является дисфункция автономной нервной системы, которая характеризуется чрезмерной активацией симпатического отдела и подавлением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [43]. Гиперфункции симпатoadреналовой системы придает большое значение в патогенезе АГ [92–94]. Психоэмоциональное напряжение является одной из самых распространенных причин, обуславливающих активацию СНС. Механизмы, лежащие в основе симпатической гиперактивности на фоне хронического стресса, могут быть связаны напрямую с нарушением центрального контроля вегетативной нервной системы либо с влиянием стресса на изменение образа жизни человека. Известно, что избыточная масса тела, гиподинамия, гиперинсулинемия и гиперлептинемия являются факторами, стимулирующими активность СНС [95].

Активация СНС способствует не только повышению АД и в последующем формированию стойкой АГ, но и создает условия для ремоделирования

**Рисунок 1. Изображение негативных кардиоваскулярных эффектов активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии**



**Примечание:** СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

стенки артерий, стимулирует рост гладкомышечных клеток и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка [34].

Под действием СНС происходит высвобождение ренина и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к росту периферического сопротивления, задержке натрия и воды и в конечном итоге — к повышению АД. В свою очередь, ангиотензин II может оказывать стимулирующее действие на СНС, усиливая выброс норадреналина в окончаниях симпатических нервов [96]. Основные эффекты СНС при АГ представлены на рисунке 1.

Определение содержания катехоламинов в плазме крови или моче считается недостаточно информативным для оценки активности симпатoadrenalовой системы в связи с особенностями локального ответа СНС в различных органах, не всегда соответствующего катехоламинемии [94].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и симпатoadrenalовая система являются основными нейроэндокринными компонентами, играющими роль в стрессовой реакции. Гипоталамус реагирует на воздействие стрессового фактора секрецией кортиколиберина и вазопрессина, стимулируя продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом и активацию норадренергических нейронов подкорковых структур головного мозга. АКТГ способствует синтезу кортизола в корковой зоне надпочечников. В обычных условиях продукция кортиколиберина и АКТГ ингибируется высокими уровнями кортизола в крови благодаря механизму обратной связи. Хронический и повторяющийся стресс приводит к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, увеличению секреции кортизола и снижению секреции дегидроэпиандростерона, который также синтезируется в коре надпочечников и имеет общего предшественника с кортизолом — прегненолон. Существуют данные о том, что длительно повторяющиеся стрессовые ситуации приводят в конечном итоге к истощению данного механизма и снижению продукции кортикостероидов [37].

Многочисленные исследования посвящены изучению изменений уровня кортизола, дегидроэпиандростерона и их соотношения как маркеров психоэмоционального напряжения, а также их взаимосвязи с АГ. Так, в своих исследованиях М. Esler и соавторы (2008) определял концентрацию кортизола в плазме крови у пациентов с АГ и пациентов с паническим расстройством, сопоставляя полученные результаты с контрольной группой. Было выявлено, что у гипертензивных пациентов, а также у пациентов с паническим расстройством,

уровень кортизола значимо превышал данный показатель в группе контроля. Полученные результаты могут являться доказательством наличия психоэмоционального напряжения у пациентов с АГ [35]. В работе В. И. Хаснулина представлены данные изучения проявлений стресса у жителей Севера, страдающих АГ. Наряду с высокими показателями кортизола в крови у больных АГ определялся более высокий уровень психоэмоционального напряжения, согласно психологическим опросникам, и проявления избыточного свободнорадикального окисления липидов [97]. В исследовании М. А. Ермаковой (2014) было отмечено, что у пациентов с АГ, подвергающихся психоэмоциональному напряжению на работе, были значимо большие величины интегрального показателя выгорания, индекса утомления и стресса, определенные с помощью стандартизованных шкал, которые коррелировали с повышенными уровнями кортизола и адренокортикотропного гормона [98]. J. Gonzalez-Cabrera с соавторами (2014) при обследовании студентов, готовящихся к важному экзамену в течение нескольких месяцев, выявили значительное увеличение уровня тревожности, который был ассоциирован с повышенным уровнем кортизола в слюне [99]. Работа S. Izawa с соавторами (2012) показала, что повышение уровня кортизола в слюне и снижение уровня дегидроэпиандростерона может наблюдаться не только в период восприятия стресса, но также и по окончании действия стрессового фактора [100].

Другим биомаркером, привлекающим внимание исследователей и рассматриваемым в качестве маркера стресса, является фактор роста нервов. Впервые этот белок был обнаружен E. Alleva с соавторами (1996) в крови мышей с агрессивным поведением, вызванным изоляцией [101]. В последующих исследованиях наблюдалось изменение уровня фактора роста нервов у людей, испытывающих острый стресс, тревожные состояния, страх, а также при психических заболеваниях, тем самым подчеркивая роль фактора роста нервов в патофизиологической реакции на стресс [102]. Фактор роста нервов является одним из основных нейротрофических медиаторов, вовлеченных в механизмы нейрогуморальной адаптации. Самые высокие концентрации фактора роста нервов определяются в коре больших полушарий, гиппокампе, гипофизе, базальных ганглиях и таламусе. Он также участвует в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, представляя связывающее звено между нейроэндокринными и иммунными механизмами. Кроме нейротрофических функций фактор роста нервов принимает участие в регуля-

ции деятельности иммунных клеток, бета-клеток поджелудочной железы, кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и адипоцитов [103].

В работе S. Yanev с соавторами (2013) обсуждается существующая информация о потенциальной роли фактора роста нервов в патогенезе кардиометаболических заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, сахарный диабет, и нейропсихической патологии, а также возможность применения нейротрофических факторов в терапии данных заболеваний [104]. M. Esler с соавторами (2008) измеряли концентрацию фактора роста нервов в стенке мелких вен у пациентов с АГ, психическими расстройствами и у здоровых индивидуумов [35]. Известно, что фактор роста нервов оказывает трофическое влияние на симпатическую иннервацию вен. С помощью вестерн-блоттинга авторами исследования была выявлена повышенная концентрация фактора роста нервов у пациентов с АГ и у пациентов с паническим расстройством по сравнению с контрольной группой, что являлось доказательством значимости данного фактора как биомаркера психоэмоционального стресса и его роли при АГ.

#### *Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии и психоэмоциональном напряжении*

Эндотелий — непрерывный слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. На протяжении долгих лет эндотелий рассматривался исключительно в качестве пассивного барьера между кровотоком и межклеточным пространством сосудистой стенки. Однако данная теория была пересмотрена после открытия J. Vane и S. Banting с соавторами (1976–1977) простагландина X, который впоследствии был назван простаглицлином. Их работа продемонстрировала роль эндотелия в синтезе вазоактивных веществ, способствующих расслаблению гладких миоцитов и ингибированию агрегации тромбоцитов [105, 106].

В настоящее время стало очевидным, что эндотелий является важным нейроэндокринным органом, поддерживающим гомеостаз путем модулирования сосудистого тонуса, транспорта биологических веществ в клетки, защиты стенки сосудов, регуляции воспалительных и репаративных процессов в ответ на повреждение. Эндотелий продуцирует различные биологически активные вещества, в совокупности называемые эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами. Баланс между этими двумя группами определяет сосудистый тонус и местный кровоток [107].

К эндотелиальным вазодилататорам относятся оксид азота (NO), простаглицлин, а также эндотелиальные гиперполяризующие факторы (сульфид

водорода, пероксид водорода, монооксид углерода и другие).

NO является самым мощным эндогенным вазодилататором. Проникая из эндотелиальных клеток к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки и связываясь с гуанилатциклазой, NO приводит к высвобождению циклического гуанозинмонофосфата и стимуляции протеинкиназы G, в результате чего снижается концентрация внутриклеточного кальция и происходит вазорелаксация. Кроме того, NO обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя синтез цитокинов и миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию тромбоцитов [108–110].

Среди основных эндотелиальных вазоконстрикторов можно выделить эндотелин-1 и ангиотензин II, которые являются самыми мощными сосудистыми констрикторами. Эффект ангиотензина II, опосредуемый через ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, проявляется не только выраженной вазоконстрикцией, но и усилением гипертрофии гладкомышечных клеток, стимуляцией секреции альдостерона и образования свободных радикалов, констрикцией эфферентных артериол клубочков и активацией СНС [111]. Помимо сильного вазоконстрикторного действия эндотелин-1 стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует фибринолиз, усиливает активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем [112].

Принято считать, что дисфункция эндотелия связана с нарушением баланса между эндогенными факторами сосудистой релаксации и констрикции, с преобладанием последних. Претерпевая структурные и функциональные изменения, эндотелий теряет свою защитную и антитромботическую функцию, активирует процессы пролиферации и механизмы ремоделирования, превращаясь в проатеросклеротическую структуру. При нарушении нормального функционирования эндотелий также становится источником образования веществ, оказывающих неблагоприятное воздействие на сосудистую стенку, таких как эндотелин-1, тромбоксан-A<sub>2</sub>, простаглицлин H<sub>2</sub> и свободные радикалы [113, 114].

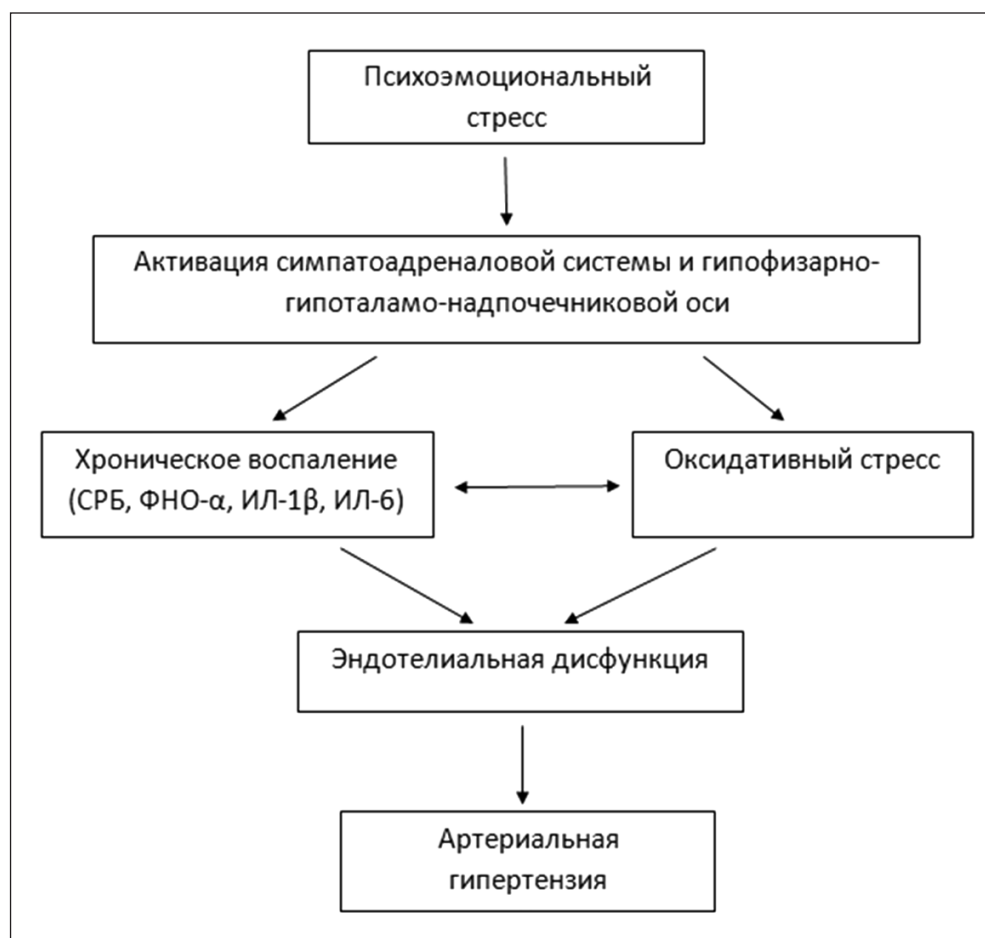
В качестве типичных причин, приводящих к формированию ЭД, рассматривают основные сердечно-сосудистые факторы риска, включающие возраст, курение, гипер- и дислипидемию, сахарный диабет и АГ. Однако известно, что ЭД сама по себе является фактором риска развития сахарного диабета, атеросклероза и АГ, таким образом, являясь не только следствием данных заболеваний, но и возможным патогенетическим механизмом их возникновения и прогрессирования [115, 116].

Различные механические и фармакологические раздражители могут стимулировать высвобождение факторов, синтезируемых эндотелием. Исследование сосудодвигательной функции в ответ на эти раздражители можно оценивать по изменению диаметра артерии и линейной скорости кровотока в условиях проведения проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина. Наиболее удобным в практическом отношении методом измерения эндотелийзависимой вазодилатации является ультразвуковое исследование диаметра плечевой артерии до и после кратковременной ишемии (проба с реактивной гиперемией), вызывающей увеличение напряжения сдвига. Напряжение сдвига является основным физиологическим стимулом для высвобождения эндотелием вазоактивных факторов и изменения тонуса сосудов. Эндотелийнезависимая вазодилатация представляет собой функциональное состояние гладкомышечных клеток сосудов и оценивается по изменению диаметра плечевой артерии после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина [117, 118]. Описанные методики являются

неинвазивными и простыми в выполнении, благодаря этому широко применяются в современных популяционных исследованиях для определения ЭД.

К настоящему времени имеются данные, подтверждающие негативное влияние психоэмоционального напряжения на функцию эндотелия [119–122]. Формирование ЭД может являться важным патогенетическим механизмом, связывающим стресс и сердечно-сосудистую заболеваемость, ассоциированную с АГ, инсулинорезистентностью и атеросклерозом [121, 123–125]. Согласно исследованию В. Mausbach с соавторами (2010), у лиц, подвергающихся хроническому стрессу, связанному с постоянным уходом за больным членом семьи, отмечены значительно худшие результаты эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению с лицами, не испытывающими стресс, что подчеркивало тесную связь психоэмоционального напряжения с ЭД [126]. По мнению И. С. Луцкого и соавторов (2014), воздействие хронического стресса способствует экспрессии специфических генотипов NO-синтазы, что приводит к изменению секреции

**Рисунок 2. Механизмы, лежащие в основе развития артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном стрессе**



**Примечание:** СРБ — С-реактивный белок; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-1β — интерлейкин 1β; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ЭД — эндотелиальная дисфункция.

вазоактивных веществ эндотелием сосудов в сторону увеличения продукции вазоконстрикторов и снижению образования основного вазодилатора NO [127]. Н. S. Kim с соавторами (2013) в своей работе обследовали 64 женщин, разделив их на 2 группы согласно показателям глобального индекса тяжести (Global severity index), применяемого для установления психологического дистресса [128]. Участницы исследования с индексом  $\geq 50$  (высокий уровень дистресса) имели снижение поток-зависимой вазодилатации по сравнению с теми, у кого индекс составил  $< 50$  ( $6,6 \pm 2,2$  и  $9,5 \pm 2,9\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ), аналогичные результаты наблюдались в пробе с нитроглицерином ( $14,6 \pm 4,7$  и  $18,0 \pm 5,8\%$  соответственно,  $p = 0,016$ ). А. Non с соавторами (2014) исследовали эндотелиальную функцию, измеряя концентрацию растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) и растворимых молекул сосудисто-клеточной адгезии (sVCAM-1), которые стимулируют миграцию лейкоцитов в стенку артерии, способствуя развитию воспаления и атеросклероза. Полученные результаты показали, что у мужчин, испытывающих частый стресс на работе или дома, были более высокие уровни sICAM-1 и sVCAM-1, таким образом, подтверждая ассоциацию ЭД с психоэмоциональным напряжением [60].

Многочисленные исследования свидетельствуют о ключевой роли ЭД в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [116, 129–131]. По мнению большинства ученых, ЭД зачастую предшествует развитию АГ, а также наблюдается у лиц с наследственной отягощенностью по АГ [132–134]. Известно, что уменьшение высвобождения NO — не единственный путь, с помощью которого ЭД участвует в формировании АГ, также рассматривается повышенная деградация NO и активная локальная секреция эндотелина-1 и ангиотензина II [135]. В последние годы большое внимание привлекается к проблеме оксидативного стресса, который лежит в основе патологических процессов, сопровождающихся ЭД и характерных для АГ. Оксидативный стресс является результатом большого спектра факторов, среди которых можно выделить и саму АГ [136]. Поэтому довольно сложно разграничить, является ли ЭД причиной или следствием АГ, так как оба эти процесса взаимосвязаны и происходят одновременно. Механизмы, отображающие связь психоэмоционального стресса с формированием АГ, изображены на рисунке 2.

### Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о возрастающем интересе к проблеме

взаимосвязи АГ с психоэмоциональным стрессом, прежде всего хроническим. Глобальная урбанизация, малоподвижный образ жизни, ежедневный стресс на рабочем месте и отсутствие социальной поддержки приводят к повышенной тревожности, неуверенности и, наконец, к хроническому психоэмоциональному напряжению. При этом одним из ключевых факторов, лежащих в основе прогипертензивного действия стресса у современного человека является отсутствие сопряжения реакций тревоги и стресса с физической активностью, что изначально генетически запрограммировано как реакция, направленная на выживание в естественных условиях дикой природы (избегание опасности, добыча пищи и так далее).

Конкретные молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе развития АГ на фоне хронического стресса, представляют собой совокупность сложного взаимодействия нейроэндокринных и иммунных факторов и остаются не до конца раскрытыми, что указывает на необходимость дальнейших исследований с целью установления ключевых детерминант в формировании повышенного АД и, следовательно, предотвращения становления АГ, индивидуализации диагностических алгоритмов и уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO). A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis [Internet]. 2013. 40 p. [cited 2015 Dec 07]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf)
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association [Internet]. Circulation. 2015;131(4): e29-e322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152 [cited 2015 Dec 07]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/131/4/e29.full.pdf+html>
3. Чазова И. Е., Трубочева И. А., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Серебрякова В. Н., Кавешников В. С. и др. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013;10(4):30–37. [Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Serebryakova VN, Kaveshnikov VS. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian Federal District. Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2013;10(4):30–37. In Russian].
4. Чазова И. Е. Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней. Consilium medicum. 2014;16(12):5–9. [Chazova IE. Hypertension: from A. L. Myasnikov to the present. Consilium medicum. 2014;16(12):5–9. In Russian].
5. Nascimento BR, Brant LC, Moraes DN, Ribeiro AL. Global health and cardiovascular disease. Heart. 2014;100(22):1743–1749. doi:10.1136/heartjnl-2014-306026

6. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Clin Hypertens*. 2014;16(1):14–26. doi: 10.1111/jch.12237
7. Луцкий И. С., Зяблицев С. В., Луцкий Е. И., Кишениа М. С., Чернобривцев П. А. Клинико-генетические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса. *Фундаментальные исследования*. 2014;10:1753–1758. [Lutskiy IS, Zyablitshev SV, Lutskiy EI, Kishenya MS, Chernobrivtsev PA. Clinical and genetic aspects of arterial hypertension in condition of the chronic stress. *Fundamentalnye Issledovaniya* = *Fundamental Research*. 2014;10:1753–1758. In Russian].
8. Осипова И. В., Антропова О. Н., Головина К. Г., Лобанова Н. А., Зальцман А. Г., Калинина И. В. Особенности скрытой артериальной гипертензии у лиц операторской профессии. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(3):316–320. [Osipova IV, Antropova ON, Golovina KG, Lobanova NA, Zaltsman AG, Kalinina IV. Masked hypertension in subjects with job-related stress. *Arterial'naya Gipertenziya* = *Arterial Hypertension*. 2010;16(3):316–320. In Russian].
9. Солодков А. П., Беляева Л. Е., Лазуко С. С. Стресс и артериальная гипертензия. *Практикующий лікар*. 2013;3:78–80. [Solodkov AP, Belyaeva LE, Lazuko SS. Stress and hypertension. *Praktikuuchiy Likar*. 2013;3:78–80. In Russian].
10. Spruill TM. Chronic psychosocial stress and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(1):10–16. doi: 10.1007/s11906-009-0084-8
11. Backé E-M, Seidler A, Latza U, Rossnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Intern Arch Occup Environ Health*. 2012;85(1):67–79. doi:10.1007/s00420-011-0643-6
12. Гафарова А. В., Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). *Артериальная гипертензия*. 2013;19(1):27–31. [Gafarova AV, Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV. The effects of stress on risk of arterial hypertension in general male population of 25–64 years old: 14 years of follow up (epidemiological study on the basis of the WHO program «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). *Arterial'naya Gipertenziya* = *Arterial Hypertension*. 2013;19(1):27–31. In Russian].
13. Timio M. Blood pressure trend and psychosocial factors: the case of the nuns in a secluded order. *Acta physiologica scandinavica. Supplementum*. 1996;640:137–139.
14. Granado NS, Smith TC, Swanson GM, Harris RB, Shahar E, Smith B et al. Newly reported hypertension after military combat deployment in a large population-based study. *Hypertension*. 2009;54(5):966–973. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132555
15. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М.: Медицина; 1960. 254 с. [Selye H. The essays of the adaptation syndrome. Moscow; 1960. 254 p. In Russian].
16. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер; 2009. 336 с. [Vodopianova NE. Psychodiagnostics of stress. SPb.: Piter; 2009. p. 336. In Russian].
17. Черкасова Е. С. Объективизация хронического стресса с осложнением в виде вегетативной дисфункции у сотрудников СК РФ. *Психопедагогика в правоохранительных органах*. 2014;4(59):63–67. [Cherkasova ES. Objective assessment chronic stress complicated by vegetative dysfunction in the officers of the Russian Investigative Committee. *Psikhopedagogika v Pravookhranitelnykh Organakh* = *Psychopedagogics in Law-Enforcement Authorities*. 2014;4(59):63–67. In Russian].
18. Ветшева В. И., Володина С. О., Володин В. В. Пути активации защитных механизмов организма человека при длительно действующем стрессе. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2014;3(19):65–69. [Vetosheva VI, Volodina SO, Volodin VV. Ways of activation of protective mechanisms of a human organism at long acting stress. *Izvestiya Komi Nauchnogo Zentra RAS* = *News of Komi Science Center*. 2014;3(19):65–69. In Russian].
19. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Ann Rev Public Health*. 2013;34:337–354. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114452
20. Криволапчук И. А. Повышение стрессоустойчивости детей средствами физического воспитания. *Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Пермь*. 2014:159–162. [Krivolapchuk IA. Increasing the stress resistance in children by means of physical education. *Physical culture, sport and tourism: scientific and methodological support. Materials of Russian scientific-practical conference with international participation*. Perm. 2014:159–162. In Russian].
21. Gerber M, Pühse U. Review article: do exercise and fitness protect against stress-induced health complaints? A review of the literature. *Scandinavian J Public Health*. 2009;37(8):801–19. doi: 10.1177/1403494809350522
22. Holmes ME, Ekekekakis P, Eisenmann JC. The physical activity, stress and metabolic syndrome triangle: a guide to unfamiliar territory for the obesity researcher. *Obes Rev*. 2010;11(7):492–507. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00680.x
23. Sothmann MS. The cross-stressor adaptation hypothesis and exercise training. *Psychobiology of physical activity*. Champaign, IL: Human Kinetics, 2006. P. 149–160.
24. Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. *Psychosom Med*. 2012;74(9):896–903. doi: 10.1097/PSY.0b013e31827457f4
25. Toker S, Biron M. Job burnout and depression: unraveling their temporal relationship and considering the role of physical activity. *J Appl Psychol*. 2012;97(3):699–710. doi: 10.1037/a0026914
26. Forcier K, Stroud LR, Papandonatos GD, Hitsman B, Reiche M, Krishnamoorthy J. Links between physical fitness and cardiovascular reactivity and recovery to psychological stressors: A meta-analysis. *Health Psychol*. 2006;25(6):723–39.
27. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2009;25(4):715–726. [cited 2015 Dec 08] Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2009000400002&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000400002&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000400002>
28. Huang C-J, Webb HE, Zourdos MC, Acevedo EO. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Front Physiol*. 2013;4:314. doi:10.3389/fphys.2013.00314
29. Семьякина-Глушковская О. В., Анищенко Т. Г., Бердникова В. А., Кузнецова А. С., Кузнецова Я. В. и др. Кардиоваскулярная стресс-реактивность как индикатор развития гипертензии. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2009;11:1027–1030. [Semyachkina-Glushkovskaya OV, Anishchenko TG, Berdnikova VA, Kuznetsova AS, Kuznetsova YaV et al. Cardiovascular stress-reactivity as the indicator of hypertension development. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2009;11:1027–1030. In Russian].
30. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 496 с. [Lang GF. Hypertension. Leningrad: Medgiz, 1950. P. 496. In Russian].
31. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. Под ред. А. Л. Мясникова. М.: Медгиз, 1952. 392 с. [Miasnikov AL. Hypertension. Moscow: Medgiz, 1952. p. 392. In Russian].

32. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62(2):347–504.
33. Henry JP, Liu YY, Nadra WE, Qian CG, Mormede P, Lemaire V et al. Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats. *Hypertension.* 1993;21(5):714–723. doi: 10.1161/01.HYP.21.5.714
34. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The 'neuro-adrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. *Experim Physiol.* 2010;95(5):581–586. doi:10.1113/expphysiol.2009.047381
35. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Dawood T et al. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. *Clin Experim Pharmacol Physiol.* 2008;35(4):498–502. doi: 10.1111/j.1440–1681.2008.04904.x
36. Козлова М. А., Козлов А. И. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека.* 2014;40(2):123–136. [Kozlova MA, Kozlov AI. Cortisol as a marker of stress. *Hum Physiol.* 2014;40(2):123–136. In Russian].
37. Guillems TG, Edwards L. Chronic stress and the HPA axis. *The Standard.* 2010;9(2):1–12.
38. Gadinger MC, Loerbroeks A, Schneider S, Thayer JF, Fischer JE. Associations between job strain and the cortisol/DHEA-S ratio among management and nonmanagement personnel. *Psychosom Med.* 2011;73(1):44–52. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181fc6fe8
39. Давидович И. М., Афонасков О. В. Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности. *Вестник Росздравнадзора.* 2012;5:51–55. [Davidovich IM, Afonaskov OV. Arterial hypertension in young officers of land forces: psychophysiological peculiarities. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2012;5:51–55. In Russian].
40. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(2):747–756. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
41. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. *Am J Public Health.* 2013;103(3):e61–e71. doi: 10.2105/AJPH.2012.301153
42. Fan L, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Sherwood A. The effect of job strain on nighttime blood pressure dipping among men and women with high blood pressure. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39(1):112–119. doi:10.5271/sjweh.3294
43. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circul Res.* 2014;114(11):1804–1814. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524
44. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385–396.
45. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol.* 1998;3(4):322–355. doi: 10.1037/1076–8998.3.4.322
46. Siegrist J, Starke D, Chandola T, Godin I, Marmot M, Niedhammer I et al. The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc Sci Med.* 2004;58(8):1483–1499. doi:10.1016/S0277–9536(03)00351–4
47. Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Brisson C, Milot A, Vézina M. Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort-reward imbalance models. *Scand J Work Environ Health.* 2014;40(2):109–132. doi:10.5271/sjweh.3390
48. Собчик Л. Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМИЛ. СПб: Речь; 2000.
49. Собчик Л. Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМСП. СПб: Речь; 2000. P. 219. In Russian].
49. Hamilton M. The Hamilton rating scale for depression. In: Ban TA, Sartorius N, editors. *Assessment of depression.* Springer Berlin Heidelberg, 1986. P. 143–152.
50. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК; 1976. 18 с. [Khanin YuL. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory by Spielberger CD. Leningrad: LNIIFK, 1976. P. 18. In Russian].
51. Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гагулин И. В. Гафарова А. В. Риск развития артериальной гипертензии и личностная тревожность в открытой популяции среди женщин 25–64 лет (16-летнее эпидемиологическое исследование — программа ВОЗ «MONICA PSYCHOSOCIAL»). *Артериальная гипертензия.* 2012;4(18):298–302. [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Risk of arterial hypertension and personal anxiety in 25–64 years old female population: A 16 year old epidemiological study based on the WHO program “MONICA PSYCHOSOCIAL”. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2012;4(18):298–302. In Russian].
52. Подольский О. В., Стеблюк В. В. Уровень стрессорного напряжения и оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией. *Мир медицины и биологии.* 2014;3(45):90–93. [Podolsky AV, Steblyuk VV. Level of stressor tension and evaluation of quality of life in patients with hypertension. *Mir Mediciny i Biologii = The World of Medicine and Biology.* 2014;3(45):90–93. In Ukrainian].
53. Антонышева О. В. Неблагоприятные события у пациентов с артериальной гипертензией II степени с разным уровнем тревоги, депрессии и когнитивными нарушениями. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2013;12(4):92–99. [Antonyshcheva OV. Adverse events in patients with hypertension II degree with different levels of anxiety, depression and cognitive impairment. *Vestnik VSMU = Bulletin of VSMU.* 2013;12(4):92–99. In Russian].
54. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceed Nation Acad Sci.* 2012;109(16):5995–5999. doi: 10.1073/pnas.1118355109
55. Gouin JP, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser J. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health Psychol.* 2012;31(2):264–268. doi: 10.1037/a0025536
56. Nakata A. Psychosocial job stress and immunity: a systematic review. *Psychoneuroimmunology.* Human Press. 2012;934:39–75. doi: 10.1007/978–1-62703–071–7\_3
57. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom Med.* 2014;76(3):181–189. doi: 10.1097/PSY.0000000000000049
58. Harrison DG, Guzik TG, Lob H, Madhur M, Marvar PJ, Thabet S et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension.* 2011;57(2):132–140. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576
59. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune mechanisms in arterial hypertension [Internet]. *J Am Soc Nephrol.* 2015. doi: 10.1681/ASN.2015050562 [cited 2015 Dec 08]. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/early/2015/08/28/ASN.2015050562.full.pdf+html>
60. Non AL, Rimm EB, Kawachi I, Rewak MA, Kubzansky LD. The effects of stress at work and at home on inflammation and endothelial dysfunction [Internet]. *PloS one.* 2014;9(4): e94474. doi:10.1371/journal.pone.0094474 [cited 2015 Dec 08]. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094474>

61. Kim YW, West XZ, Byzova TV. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. *J Mol Med*. 2013;91(3):323–328. doi: 10.1007/s00109-013-1007-3
62. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [Internet]. *BioMed Res Intern*. 2014; Article ID 406960. doi:10.1155/2014/406960 [cited 2015 Dec 08]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/406960/>
63. Amati M, Tomasetti M, Ciuccarelli M, Mariotti L, Tarquini LM, Bracci M et al. Relationship of job satisfaction, psychological distress and stress-related biological parameters among healthy nurses: a longitudinal study. *J Occup Health*. 2010;52(1):31–38. doi.org/10.1539/joh.L9042
64. Yoon HS, Lee KM, Kang D. Interrelation between immunological biomarkers and job stress indicators among female nurses: a 9-month longitudinal study [Internet]. *Frontiers in public health*. 2014;2:157. doi: 10.3389/fpubh.2014.00157 [cited 2015 Dec 08]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195281/>
65. Marvar PJ, Vinh A, Thabet S, Lob HE, Geem D, Ressler KJ et al. T lymphocytes and vascular inflammation contribute to stress-dependent hypertension. *Biol Psychiatry*. 2012;71(9):774–782. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.017
66. Nakata A, Takahashi M, Irie M. Effort-reward imbalance, overcommitment, and cellular immune measures among white-collar employees. *Biol Psychol*. 2011;88(2):270–279. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.08.012
67. Copertaro A, Bracci M, Gesuita R, Carle F, Amati M, Baldassari M et al. Influence of shift-work on selected immune variables in nurses. *Industrial Health*. 2011;49(5):597–604. doi.org/10.2486/indhealth.MS1210
68. Crowley SD. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Antioxidants Redox Signaling*. 2014;20(1):102–120. doi:10.1089/ars.2013.5258
69. Schiffrin EL. The immune system: role in hypertension. *Can J Cardiol*. 2013;29(5):543–548. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.009
70. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nature Med*. 2011;17(11):1402–1409. doi:10.1038/nm.2541
71. Адаменко Г. П., Головки Е. С., Скребло Е. И., Тихон Т. В. Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии. Проблемы здоровья и экологии. 2014;2:40–44. [Adamenko GP, Golovko ES, Skreblo EI, Tihon TV. Markers of intravascular inflammation and cytokine profile in arterial hypertension. *Probl Health Ecol*. 2014;2:40–44. In Russian].
72. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation [Internet]. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2012;4(3). doi: 10.1101/cshperspect.a006049 [cited 2015 Dec 09]. Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/4/3/a006049.short>
73. Jiménez MC, Rexrode KM, Glynn RJ, Ridker PM, Gaziano JM, Sesso HD. Association between high-sensitivity c-reactive protein and total stroke by hypertensive status among men [Internet]. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e002073. doi: 10.1161/JAHA.115.002073 [cited 2015 Dec 09]. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/4/9/e002073.full.pdf+html>
74. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310–1320. doi:10.1056/NEJMoa1107477
75. Hage FG. C-reactive protein and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(7):410–415. doi:10.1038/jhh.2013.111
76. Kong H, Qian YS, Tang XF, Zhang J, Gao PJ, Zhang Y et al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese. *Hypertens Res*. 2012;35(10):1019–1023. doi:10.1038/hr.2012.89
77. Василец Л. М., Григориади Н. Е., Гордийчук Р. Н., Карпунина Н. С., Кривая А. А., Щербенев В. М. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией. Современные проблемы науки и образования. 2012;6:211–216. [Vasilez LM, Grigoriadi NE, Gordiichuk RN, Karpunina NS, Krivaya AA, Scherbenev VM. The features of the inflammation indicators in the group of the patients with the arterial hypertension. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2012;6:211–216. In Russian].
78. Ханмурзаева Н. Б., Маммаев С. Н. Взаимосвязь уровня цитокинов со степенью повышения артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Internet]. Медицина и образование в Сибири. 2013;6 [cited 2015 Dec 09]. Available from: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1206](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1206) [Khanmurzayeva NB, Mammaev SN. Relationship of cytokines with the degree of increase in blood pressure in patients with essential hypertension. *Meditina i Obrazovaniye v Sibiri* = Medicine and Education in Siberia. 2013;6. In Russian].
79. Sabanayagam C, Shankar A, Lee J, Wong TY, Tai ES. Serum C-reactive protein level and prehypertension in two Asian populations. *J Hum Hypertens*. 2013;27(4):231–236. doi:10.1038/jhh.2011.117
80. King DE, Egan BM, Mainous AG, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens*. 2004;6(10):562–568.
81. Cheung BM, Ong KL, Tso AW, Leung RY, Xu A, Cherny SS et al. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort. *J Hum Hypertens*. 2012;26(2):108–116. doi:10.1038/jhh.2010.125
82. Shivpuri S, Gallo LC, Crouse JR, Allison MA. The association between chronic stress type and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis: does gender make a difference? *J Behav Med*. 2012;35(1):74–85. doi: 10.1007/s10865-011-9345-5
83. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Cumulative depression episodes predicts later C-reactive protein levels: a prospective analysis. *Biol Psychiatry*. 2012;71(1):15–21. doi:10.1016/j.biopsych.2011.09.023
84. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Price LH. C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;126(6):402–410. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01892.x
85. Wium-Andersen M, Orsted D, Nielsen S, Nordestgaard B. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 individuals. *J Am Med Assoc Psychiatry*. 2013;70(2):176–184. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.102.
86. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Generalized anxiety and C-reactive protein levels: a prospective, longitudinal analysis. *Psychol Med*. 2012;42(12):2641–2650. doi:10.1017/S0033291712000554
87. Вострикова Н. В., Федоров Д. В., Мамаев А. Н., Климова Е. Е., Бишевский К. М., Белых В. И. Маркеры воспалительной реакции (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал. 2009;4(1):33–35. [Vostrokov NV, Fyodorov DV, Mamayev AN, Klimova YeYe, Bishevskiy KM, Belykh VI. Markers of inflammatory reaction (C-reactive protein and interleukin-6) in arterial hypertension. *Sibirskij Meditsinskij Zhurnal* = Siberian Medical Journal. 2009;4(1):33–35. In Russian].
88. Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM et al. Inflammation and hypertension:

the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. 2011;24(10):1143–1148. doi: 10.1038/ajh.2011.113

89. Радаева О. А., Новикова Л. В. Система интерлейкина-6 как фактор риска развития критических состояний у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Фундаментальные исследования. 2012;10:103–107. [Radaeva OA, Novikova LV. The system of IL-6 as a risk factor of urgent critical condition development in patients with essential hypertension. *Fundamentalnye Issledovaniya* = *Fundamental Research*. 2012;10:103–107. In Russian].

90. Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *Intern J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):3586–3598. doi:10.3390/ijerph110403586

91. Hamer M, Steptoe A. Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. *Psychosom Med*. 2007;69(7):660–6. doi:10.1097/PSY.0b013e318148c4c0

92. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system [Internet]. *Intern J Hypertens*. 2011;2011:642416. doi:10.4061/2011/642416 [cited 2015 Dec 09]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034926/>

93. Bolívar JJ. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology [Internet]. *Intern J Hypertens*. 2013;2013:547809. doi:10.1155/2013/547809 [cited 2015 Dec 09]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2013/547809/cta/>

94. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058–1066. doi.org/10.1093/eurheartj/ehs041

95. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocrine Connections*. 2014;3(2):R55–R80. doi:10.1530/EC-14–0031

96. Chopra S, Baby C, Jacob JJ. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Ind J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl4):S281–S288. doi:10.4103/2230–8210.86860

97. Хаснулин В. И., Хаснулина А. В., Чететкина И. И. Северный стресс, формирование артериальной гипертензии на Севере, подходы к профилактике и лечению. Экология человека. 2009;6:26–30. [Khasnulin VI, Khasnulina AV, Chechetkina II. The northern stress, arterial hypertension in the north, approach to prophylaxis and treatment. *Ekologiya Cheloveka* = *Human ecology*. 2009;6:26–30. In Russian].

98. Ермакова М. А., Афтанас Л. И., Шпагина Л. А. Характеристика психофизиологических маркеров стресса у больных артериальной гипертензией в зависимости от степени профессионального риска. Бюллетень СО РАМН. 2014;34(4):36–41. [Ermakova MA, Aftanas LI, Shpagina LA. Characteristics of psychophysiological stress markers in patients with arterial hypertension depending on the level of occupational risk. *Bulletin SO RAMN*. 2014;34(4):36–41. In Russian].

99. González-Cabrera J, Fernández-Prada M, Iribar-Ibabe C, Peinado JM. Acute and chronic stress increase salivary cortisol: a study in the real-life setting of a national examination undertaken by medical graduates. *Stress*. 2014;17(2):149–156. doi:10.3109/10253890.2013.876405

100. Izawa S, Saito K, Shiotsuki K, Sugaya N, Nomura S. Effects of prolonged stress on salivary cortisol and dehydroepiandrosterone: A study of a two-week teaching practice. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):852–858. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.10.001

101. Alleva E, Petrucci S, Cirulli F, Aloe L. NGF regulatory role in stress and coping of rodents and humans. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;54(1):65–72.

102. Aloe L, Alleva E, Fiore M. Stress and nerve growth factor: findings in animal models and humans. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;73(1):159–166.

103. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012;10:239. doi:10.1186/1479–5876–10–239

104. Yanev S, Aloe L, Fiore M, Chaldakov GN. Neurotrophic and metabotropic potential of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: linking cardiometabolic and neuropsychiatric diseases. *World J Pharmacol*. 2013;2:92–99. doi: 10.5497/wjp.v2.i4.92

105. Bunting S, Gryglewski R, Moncada S, Vane JR. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins*. 1976;12(60):897–913.

106. Weksler BB, Marcus AJ, Jaffe EA. Synthesis of prostaglandin I<sub>2</sub> (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *Proceed Nation Acad Sci*. 1977;74(9):3922–3926.

107. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? [Internet]. *BioMed Res Intern*. 2014;2014:598271. doi:10.1155/2014/598271 [cited 2015 Dec 09]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271/>

108. Rafikov R, Fonseca FV, Kumar S, Pardo D, Darragh C, Elms S et al. eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. *J Endocrinol*. 2011;210(3):271–284. doi: 10.1530/JOE-11–0083

109. Bird IM. Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows. *J Endocrinol*. 2011;210(3):239–241. doi: 10.1530/JOE-11–0216

110. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehs304

111. Shi Y, Vanhoutte PM. Reactive oxygen species and endothelium-derived contracting factor (EDCF) partners in endothelial dysfunction. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. Springer Berlin Heidelberg. 2014;1325–1342. doi: 10.1007/978–3–642–30018–9\_74

112. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'Oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol*. 2012;3:284. doi:10.3389/fphys.2012.00284

113. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol*. 2009;157(4):527–536. doi:10.1111/j.1476–5381.2009.00240.x

114. Попова А. А., Березикова Е. Н., Маянская С. Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования [Internet]. Сибирское медицинское обозрение. 2010;64(4) [cited 2015 Dec 09]. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-i-mehanizmy-ee-formirovaniya> [Popova AA, Berzikova EN, Mayanskaya SD. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye* = *Siberian Medical Review*. 2010;64(4). In Russian].

115. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2): S314–S321. doi:10.2337/dc09-S330

116. Попова А. А., Маянская С. Д., Маянская Н. Н., Березикова Е. И., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть 1). Вестник современной клиниче-

- ской медицины. 2009;2(2):42–46. [Popova AA, Mayanskaya SD, Mayanskaya NN, Berezhikova EI, Khidirova LD. Arterial hypertension and endothelium dysfunction (part 1). *Journal of Modern Clinical Medicine*. 2009;2(2):42–46. In Russian].
117. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil*. 2011;18(6):775–789. doi: 10.1177/1741826711398179
118. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P et al. The assessment of endothelial function from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
119. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflügers Archive*. 2011;462(6):779–794. doi: 10.1007/s00424-011-1022-6
120. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion [Internet]. *Swiss Med Wkly*. 2012;142: w13502 [cited 2015 Dec 09]. doi: 10.4414/smww.2012.13502 Available from: <http://www.smw.ch/content/smww-2012-13502/>
121. Chung IM, Kim HY, Lee YJ. Psychological stress impairs both endothelial function and insulin sensitivity via activation of inflammation and ER stress pathways mediated by corticotropin-releasing hormone [Internet]. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2014;34 (Suppl 1): A340 [cited 2015 Dec 09]. Available from: [http://atvb.ahajournals.org/content/34/Suppl\\_1/A340.short](http://atvb.ahajournals.org/content/34/Suppl_1/A340.short)
122. Spieker LE, Hürliemann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation*. 2002;105 (24):2817–2820.
123. Gu H, Tang C, Yang Y. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;223(1):69–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.021
124. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol. Heart Circul Physiol*. 2015;308(12):1476–1498. doi: 10.1152/ajpheart.00859.2014
125. Омеляненко М. Г., Шумакова В. А., Суховей Н. А., Щапова Н. Н. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):18–24. [Omelyanenko MG, Shumakova VA, Suhovey NA, Schapova NN. Psychoemotional disorders and endothelial dysfunction in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. *Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):18–24. In Russian].
126. Mausbach BT, Roepke SK, Ziegler MG, Milic M, Känel R, Dimsdale JE et al. Association between chronic caregiving stress and impaired endothelial function in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2599–2606. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.093
127. Луцкий И. С., Зяблицев С. В., Луцкий Е. И., Кишеня М. С., Чернобритцев П. А. Клинико-генетические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса. *Фундаментальные исследования*. 2014;10:1753–1758. [Lutskiy IS, Zyablitsev SV, Lutskiy EI, Kishenya MS, Chernobritsev PA. Clinical and genetic aspects of the arterial hypertension in condition of the chronic stress. *Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental research*. 2014;10: 1753–1758. In Russian].
128. Kim HS, Cho KI. Impact of chronic emotional stress on myocardial function in postmenopausal women and its relationship with endothelial dysfunction. *Korean Circul J*. 2013;43(5):295–302. doi: 10.4070/kcj.2013.43.5.295
129. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):42–60.
130. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol*. 2012;59(3):235–242. doi: 10.1016/j.jcc.2012.01.013
131. Визир В. А., Березин А. Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения. *Укр. мед. часопис*. 2000;4:23–33. [Vizir VA, Berezin AE. The role of endothelial dysfunction in formation and progression of arterial hypertension. Prognostic value and treatment prospects. *Ukrainian Medical Journal*. 2000;4:23–33. In Russian].
132. Гребенкина И. А., Маянская С. Д., Попова А. А., Лукша Е. Б. Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом. *Практическая медицина*. 2011;4(52):37–41. [Grebinkina IA, Mayanskaya SD, Popova AA, Luksha EB. State vasomotor function of endothelia in young persons with weighed down by history of arterial hypertension. *Practice Medicine*. 2011;4(52):37–41. In Russian].
133. Kietadisorn R, Juni RP, Moens AL. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am J Physiol Endocrin Metab*. 2012;302(5):481–495. doi: 10.1152/ajpendo.00540.2011
134. Stewart DJ. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders. *Agents and Actions. Supplements*. 1995;45:227–235.
135. Попова А. А., Маянская С. Д., Маянская Н. Н., Березикова Е. И., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 2). *Вестник современной клинической медицины*. 2009;2(3):43–48. [Popova AA, Mayanskaya SD, Mayanskaya NN, Berezhikova EI, Khidirova LD. Arterial hypertension and endothelium dysfunction (part 2). *Journal of Modern Clinical Medicine*. 2009;2(3):43–48. In Russian].
136. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34(6): 665–673. doi: 10.1038/hr.2011.39

#### Информация об авторах

Ушаков Алексей Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Иванченко Вера Сергеевна — аспирант кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Гагарина Алина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

#### Author information

Aleksey V. Ushakov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Vera S. Ivanchenko, MD, PhD, PhD Student, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Alina A. Gagarina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1(091)

---

## История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней

**В. А. Цырлин, М. Г. Плисс, Н. В. Кузьменко**

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

**Контактная информация:**

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

*Статья поступила в редакцию  
13.04.16 и принята к печати 28.04.16.*

---

### Резюме

В статье анализируются литературные данные об истории измерения артериального давления (АД) инвазивным и неинвазивным методами и возникновении представлений об артериальной гипертензии как самостоятельном заболевании. Приводятся общие сведения о величинах АД в разных отделах артериального сосудистого русла.

**Ключевые слова:** артериальное давление, инвазивные и неинвазивные методы регистрации, артериальная гипертензия

*Для цитирования:* Цырлин В. А., Плисс М. Г., Кузьменко Н. В. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):144–152. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-144-152.

## The history of blood pressure measurement: from Hales to our days

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

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

### Corresponding author:

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

Received 13 April 2016;  
accepted 28 April 2016.

### Abstract

This article reviews the history of blood pressure (BP) measurement by invasive and noninvasive methods. It also discusses the idea of considering arterial hypertension as independent disease. The common information for arterial BP levels in different division of vascular bed is described.

**Key words:** arterial blood pressure, invasive and noninvasive methods of registration, arterial hypertension

*For citation:* Tsyrlin VA, Pliss MG, Kuzmenko NV. The history of blood pressure measurement: from Hales to our days. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):144–152. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-144-152.

Артериальное давление (АД) как физиологическая константа определяется периферическим сопротивлением кровотоку и минутным объемом кровообращения. Если абстрагироваться от реологических свойств крови, то периферическое сопротивление кровотоку — это совокупность регионарных вазоконстрикторных рефлексов с тканевых рецепторов и местных вазодилаторных гуморальных механизмов, определяемых интенсивностью тканевого обмена. От потребности организма в кислороде (в конечном счете — от интенсивности тканевого обмена) зависит и минутный объем кровообращения. Следовательно, «нормальная величина АД» — функция интенсивности обмена веществ всего организма.

АД — достаточно динамичная константа, которая не поддерживается на строго определенном уровне. При смене бодрствования и сна, покоя и физической работы (то есть в зависимости от общей активности организма) АД перестраивается на новый уровень. При этом необходимый каждому органу кровоток может быть обеспечен при любой

величине давления, если последнему будет соответствовать вполне определенное сопротивление артериол [1].

Об АД как показателе системы кровообращения в средние века сказал G. Harveo (1628). В своем знаменитом труде, перевод которого издан в 1948 году [2], Harveo писал: «Существует одно заблуждение, от которого необходимо предостеречь хирургов. При ампутациях, при вырезании мясистых опухолей, при ранении кровь, выходя из артерий, бьет с большой силой». Хотя понятие АД Harveo не использовал, не вызывает сомнений, что он понимал, что собой представляет эта сила.

Первое прямое измерение АД (прямая манометрия) было осуществлено в 1733 году у лошади философом и изобретателем Stephen Hales [3–5]. В левую бедренную артерию животного экспериментатор вводил латунную трубку, которая соединялась с установленной вертикально стеклянной трубкой (рис. 1). После снятия зажима с артерии высота столба крови в стеклянной трубке достигала 8–9 футов, и появлялись синхронные с сокраще-

ниями сердца колебания его уровня. Дальнейшие исследования, проведенные T. Yong, показали, что «давление крови в начале главного ствола аорты держится без снижения в ниже расположенных ветвях» [6]. T. Young изучал величины АД у собаки в разных точках сосудистой системы, вплоть до артерий диаметром 200 мкм.

**Рисунок 1. Измерение S. Hales артериального давления у лошади (из Booth J., 1977)**



В 1828 году французский исследователь J. L. M. Poiseuille был награжден золотой медалью Королевской академии медицины Франции за докторскую диссертацию об использовании U-образного ртутного манометра для измерения АД [7]. Для предотвращения свертывания крови автор применил раствор соды. АД начали измерять в миллиметрах ртутного столба, причем давление в 1 мм рт. ст./см<sup>2</sup> стали обозначать «торр» в честь E. Torricelli (Эванджелиста Торричелли). В абсолютной системе единиц единица давления определяется как действие единицы силы (одной дины) — на поверхность одного квадратного сантиметра. Эта единица носит название «бар». Один торр равен 1333 бар или дин/см<sup>2</sup>. J. L. Poiseuille установил, что при измерении АД использованным им манометром оно у лошади составляет 159 торр, у собаки — 151 торр [8].

Разработки J. L. Poiseuille были продолжены профессором сравнительной анатомии K. Ludwig, который в 1847 году изобрел кимограф [9]. По сути, был найден графический метод регистрации физио-

логических данных. Эксперименты J. L. Poiseuille были продолжены, но методика их проведения усовершенствована — канюля, введенная в артерию животного, и ртутный манометр остались прежними, но поплавком с записывающим пером колебался вместе со столбиком ртути, и на ленте кимографа отмечались все изменения АД.

Первое измерение АД у человека было принято хирургом Faivre во время операции по удалению бедра в 1856 году. Автор соединил артерию с ртутным манометром и осуществил прямую регистрацию давления. Он обнаружил, что кровяное давление (среднее) в бедренной артерии составляет 120 мм рт. ст. (или 120 торр) и в брахиальной артерии — между 115 и 120 мм рт. ст.

Прямой метод измерения АД не претерпел существенных модификаций до настоящего времени. Иглу или канюлю, соединенную трубкой с манометрами различной модификации (ртутным, тензометрическим, индукционным, емкостным), вводят непосредственно в артерию. Основная область применения — физиология и кардиохирургия. Прямая манометрия — практически единственный метод измерения давления в полостях сердца и центральных сосудах. Венозное давление надежно измеряется также прямым методом.

В клинко-физиологических экспериментах применяется суточное инвазивное мониторирование АД. Игла, введенная в артерию, промывается гепаринизированным солевым раствором с помощью микроинфузатора, а сигнал датчика давления непрерывно регистрируется. Вместо иглы могут применяться тефлоновые или полиуретановые внутриартериальные катетеры или канюли. Изменения внутрисосудистого давления передаются через заполненную жидкостью соединительную трубку на мембрану датчика давления, где механические колебания преобразуются в электрический сигнал, который пропорционален колебаниям давления. Используют несколько типов датчиков-преобразователей — тензометрический, емкостный, индуктивный. Сигнал усиливается и фильтруется для удаления высокочастотных помех. Кривая давления отображается на дисплее монитора, на котором представлена графическая и цифровая информация. Большое значение имеют частотные характеристики мониторинговой системы, которая должна иметь частоту от 5 до 20 Гц, что позволяет обеспечить точное отображение сигнала.

Необходимость длительной регистрации АД у животных в условиях, близких к естественному поведению и без контакта с экспериментатором, развитие технических устройств поставили вопрос о целесообразности разработки в эксперименталь-

ной практике методов телеметрической регистрации биологических процессов и, в частности, АД. Эта идея появилась в 1984 году в лаборатории, возглавляемой профессором F. Halberg в Миннесотском университете. Было предложено вживлять в тело животного датчики небольшого размера, генерирующие радиосигнал и передающие его на специальный приемник. В 1985 году был разработан датчик для мониторинга температуры тела, электрокардиограммы и двигательной активности у крыс. В 1988 году появился первый датчик для мониторинга регистрации АД. Датчик давления, который чаще всего помещается в брюшную полость животного, состоит из электронного модуля, заключенного в корпус, и выходящего из него катетера. Катетер, который вводится в аорту, заполнен несжимаемой жидкостью, через которую давление передается на сенсорный элемент, расположенный в корпусе трансмиттера. Питание датчика осуществляется от гальванического элемента. Время непрерывной работы одного датчика — от 1,5 до 12 месяцев в зависимости от его модификации. Приемник сигнала, который генерируется датчиком давления, посредством кабеля соединяется с блоком сбора информации. Современные программы, разработанные специально для телеметрического мониторинга, дают возможность производить непрерывные записи АД, получаемые одновременно при работе с несколькими животными.

Естественно, что особенностью прямых измерений давления крови в любых случаях является необходимость введения катетера в просвет сосуда. Поэтому наряду с прямыми способами измерения АД начинает развиваться и неинвазивная техника. Первые исследования в этом направлении были выполнены в 1855 году K. Vierordt. Исследователь постулировал, что неинвазивная техника (сфигмография) может быть использована для измерения внешнего давления, которое необходимо приложить к артерии для прекращения ее пульсации. Автор попытался применить свои предложения на практике, но не добился успеха. Сфигмограф K. Vierordt был модифицирован J. E. Marey в 1860 году. J. E. Marey не только усовершенствовал технику графической регистрации пульсовых колебаний артерии, но и улучшил точность его регистрации. Используя те же принципы измерения внешнего давления, он заключил руку испытуемого в стеклянную камеру, наполненную водой (по сути дела, в плетизмограф), которая была связана со сфигмоманометром, а на кимографе регистрировались пульсации лучевой артерии. Давление в камере регистрировалось ртутным манометром [8], и это давление, когда прекращались пульсации артерии, регистрирова-

лось как систолическое. В ртутном манометре находился поплавочный писчик, при помощи которого на закопченной ленте кимографа записывалось изменение давления в плетизмографе. Когда давление в стеклянной камере достигало величины, соответствующей минимальному АД, амплитуда осцилляции увеличивалась и продолжала нарастать. При так называемом среднем динамическом давлении осцилляции достигали максимума. Затем они начинали постепенно снижаться до момента, соответствующего величине систолического давления. Метод J. E. Marey требовал сложной и хрупкой аппаратуры, но всё же оказался перспективным, так как позволял определять величину среднего динамического давления.

Изобретение J. E. Marey получило дальнейшее распространение в медицинских кругах. В Англии R. E. Dudgeon и J. S. Burdon-Sanderson продолжили эти исследования. Было обнаружено, что точность измерения величины систолического давления зависит не только от его величины, но и от сопротивления сосудистой стенки.

Осциллометрический метод Марее получил развитие и в настоящее время. В 1976 году фирма Criticon создала и выпустила на рынок первый прикроватный автоматический измеритель АД, успешно реализующий модифицированный осциллометрический метод. При измерении АД по этому методу давление в окклюзионной манжете снижается ступенчато — по 6–8 мм рт. ст. за шаг — и на каждой ступени давления анализируется амплитуда микропульсаций давления в манжете, возникающих при передаче на нее пульсации артерий. С 80-х годов этот метод нашел применение в прикроватных и носимых суточных мониторах АД, а также в приборах для его самостоятельного контроля.

Окончательно избавил клинику от необходимости пунктировать артерию для регистрации АД в 1881 году австрийский врач S. S. K. R. von Basch. Используя принцип K. Vierordt, на месте пульсации артерии von Basch помещал надувной резиновый резервуар, наполненный водой, который давил на артерию до прекращения пульсаций. Резервуар был связан с ртутным манометром, и прекращение пульсации артерии возникало при внешнем давлении, соответствующем систолическому артериальному. Для проверки точности измерения I. Zadek в экспериментах на собаках одновременно регистрировал АД в сонной артерии инвазивным способом и с помощью аппарата von Basch. Результаты измерений совпали. В дальнейшем оба автора отметили, что у пациентов с атеросклерозом АД выше, а с лихорадкой — ниже, чем у здоровых испытуемых.

В 1896 году S. Riva-Rocci опубликовал описание метода измерения кровяного давления, актуального по сей день [3]. Прибор, изобретенный им, был прост в использовании и безопасен для пациента. По сути, устройство выглядело так же, как и современные тонометры — резиновый полый мешок, помещенный в манжету из нерастяжимого материала, который обхватывал плечо и накачивался резиновой грушей. Давление в манжете, считываемое ртутным манометром, повышалось до тех пор, пока не пропадала пульсация. Когда давление слегка ослаблялось, уровень ртути в манометре падал, и то значение, при котором пульсация возобновлялась, соответствовало систолическому давлению. Единственным недостатком прибора была слишком узкая манжета (5 см), которая создавала области повышенного давления, вследствие чего результаты измерения были слегка завышены. В 1901 году данный недостаток исправил von Recklinghausen, который увеличил ширину манжеты до 12 см.

В 1899 году G. Gartner создал следующее поколение аппарата для неинвазивного измерения АД и назвал его тонометром.

При всех достоинствах вышеуказанных неинвазивных методов все они имели одно ограничение — их использование позволяло измерить только систолическое АД. При этом уровень систолического АД определялся при пальпации артерии. Звуковой, или аускультативный, метод измерения АД открыт в 1905 году Николаем Сергеевичем Коротковым, петербургским врачом-хирургом. Оказывая помощь раненым во время Русско-японской войны, Н. С. Коротков сталкивался с большими трудностями хирургического лечения посттравматических аневризм. Молодой врач задался целью найти такие признаки, которые помогли бы хирургу определить судьбу конечности еще до перевязки поврежденной артерии, начал выслушивать аневризму артерии после наложения манжеты аппарата Рива-Роччи и установил, что, если на артерию подать внешнее давление, в ней возникают звуки (тоны, шумы), которые прекращаются, как только внешнее давление превысит систолическое. Н. С. Коротков также отметил, что, если поставить стетоскоп над плечевой артерией в локтевой ямке, дистальнее манжеты Рива-Роччи, можно услышать звуки, когда артерия пережимается или когда кровообращение в артерии восстанавливается. Н. С. Коротков написал короткую статью, состоящую из 207 слов, об основах открытого им метода регистрации АД [10] и 8 ноября 1905 года рассказал об открытом им звуковом методе бескровного определения АД в Военно-медицинской академии. К усовершенствованию метода подключился профессор М. Б. Янов-

ский. В 1912 году на 4 съезде терапевтов России Д. О. Крылов, ученик М. В. Яновского, сделал доклад, где обобщались различные аспекты коротковских звуковых явлений. В 1962 году Всемирная организация здравоохранения рекомендовала метод Н. С. Короткова как наиболее целесообразный для врачебной практики.

Теория, объясняющая главные особенности тонов Короткова, основывается на представлении о том, что звук порождается периодическим прохождением под манжетой фронта пульсовой волны, ставшего крутым вследствие нелинейной растяжимости сдавленной артерии, упругости тканей, взаимодействию пульсовой волны с отраженной волной. За шумы может отвечать и турбулентность потока крови. Считывание показаний манометра на слух также выполняется с некоторой ошибкой, зависящей от индивидуальных особенностей исследователя — быстроты реакции, наличия навыков и так далее. При этом собственная частота мягких тканей плеча лежит в пределах около 140 Гц, и ткани не оказывают заметного влияния на передачу пульсаций артерий манжете. В итоге погрешность тонометров складывается из трех составляющих: самого метода, точности манометра и ошибки определения момента считывания показаний. На результаты измерений влияет также скорость нагнетания воздуха в манжету, скорость стравливания и величина давления, создаваемого в манжете. Считается [11], что значения АД, определяемые по Короткову, превышают истинные значения систолического давления на 7–10%, а диастолического — на 28%.

В 1935 году Н. Н. Савицким совместно с сотрудниками Ленинградского института точной механики и оптики был разработан новый тип чувствительного оптического дифференциального манометра, благодаря чему был усовершенствован осциллометрический метод манжеточного измерения АД у человека. Метод основан на использовании дифференциального манометра с общей мембраной между двумя камерами, когда давление из манжеты подается в одну из камер. Заслуга Н. Н. Савицкого состоит в том, что он детально разработал и научно обосновал совершенно новый метод чтения осциллограмм. Полученная с помощью созданного прибора дифференциальная осциллограмма была названа тахоосциллограммой (tachus — быстрый, скорый; oscillum — качание, колебание; gramma — запись), чтобы подчеркнуть, что она представляет собой первую производную по времени от объемной. Тахоосциллографический метод определения кровяного давления отличается от других осциллографических методов тем, что

оптически регистрируются не изменения объема сосуда, расположенного под манжетой, а скорость этих объемных изменений. Кроме того, использованная оптическая регистрация значительно превосходит по чувствительности имеющиеся другие приборы.

В качестве измерительных устройств для регистрации АД в настоящее время используются: приборы, механически воспринимающие и механически воспроизводящие или записывающие движение; приборы, механически воспринимающие и оптически записывающие; приборы, трансформирующие механические движения в электрические импульсы и их воспроизводящие [12].

В клинической практике так же, как инвазивное мониторирование АД, используются методы его длительной неинвазивной регистрации. Этот метод связан с именем его создателя N. Holter, который в 1961 году предложил записывать электрокардиограмму непрерывно (в течение суток) с помощью портативного устройства — регистратора (рекордера). Полученные результаты позволяют выявить причинно-следственные связи между изменениями на кардиограмме и поведенческой активностью человека за время мониторинга. В дальнейшем наряду с электрокардиосигналом начинают разрабатываться способы длительной регистрации и АД.

Суточное мониторирование АД — это инструментальное исследование, при котором осуществляется контроль данного показателя в течение одних или нескольких суток. Для регистрации АД на плечо пациента надевается манжета, которая полый трубкой присоединяется к регистратору. Небольшой аппарат (компрессор) через определенные промежутки времени нагнетает воздух в манжету, а затем стравливает его. Днем измерения проводятся обычно через 15 минут, ночью — через 30 минут. Чувствительный датчик определяет время появления и затухания пульсовых волн (как при обычном измерении давления по Короткову). Результаты записываются в память прибора. После их считывания с помощью компьютерной программы полученные результаты анализируются.

В настоящее время разработаны диагностические системы, призванные совершить настоящую революцию в кардиологии — предоставить практикующим врачам возможность проведения высокоточного суточного мониторирования АД и пульсовой волны, а пациентам — возможность вести привычный для них образ жизни, что исключительно важно в современных условиях. В основе работы системы лежит технология измерения АД методом аппланационной тонометрии, который впервые был использован в офтальмологии для измерения вну-

триглазного давления. Для регистрации АД высокочувствительный датчик (который по форме может напоминать часы) надежно фиксируется в проекции лучевой артерии. Использование программного обеспечения и соответствующей аппаратуры делает возможным углубленный анализ пульсовой волны, позволяющий зафиксировать такие показатели пульсового давления, как пульсовая (колебания артериальной стенки от сердца к резистивным сосудам) и отраженная (колебания артериальной стенки от резистивных сосудов к сердцу) волны, и с помощью компьютерной обработки при регистрации колебаний лучевой артерии рассчитать значения центрального давления в аорте.

В настоящее время существуют способы неинвазивной регистрации АД в эксперименте. Наиболее часто используемое у грызунов электроплетизмографическое измерение АД в хвостовой артерии («tail-cuff») основано на том же принципе, что и измерение АД у человека по способу Рива-Роччи. Просвет крупной артерии пережимается манжетой и при снижении давления воздуха в манжете регистрируется уровень давления, при котором кровь начинает проталкиваться через сдавленную область. Этот уровень соответствует систолическому АД и позволяет многократно измерять АД у одного и того же животного в ходе длительного хронического эксперимента.

При всех достоинствах вышеописанных методов неинвазивного измерения АД они имеют один общий недостаток — их использование позволяет регистрировать АД дискретно, с определенными интервалами. Ряд современных методов позволяет повысить оперативность контроля АД и определять все или некоторые его показатели практически в ходе каждого сокращения сердца.

В 1963 году G. L. Pressman и P. M. Newgard предложили непрерывный метод регистрации АД (тонометрический метод), основанный на частичном сдавливании артерий конечности и регистрации с помощью встроенных в окклюзионный браслет тензодатчиков бокового АД. В 1969 году J. Penaz предложил метод, который в англоязычной литературе называется «volume clamp». Метод основан на постоянной оценке объема артериальных сосудов пальца методом фотоплетизмографии. Для регистрации АД используется следящая электропневматическая система, создающая в окружающей палец манжете давление, которое противодействует растяжению проходящих под манжетой артериальных сосудов. При постоянстве диаметра пальцевых артерий обеспечивается сохранение неизменного, близкого к нулю, растягивающего давления в артериях, а давление в манжете начинает непрерывно «повторять»

давление крови в артериях пальца. Как стационарный (Finapres), так и носимый вариант (Portapres I и II) используются в клинической практике. При этом целесообразно помнить, что измеряемая с помощью этих приборов величина диастолического АД зависит от состояния артерий пальца и, как правило, ниже, чем в плечевой артерии.

В настоящее время основными измеряемыми величинами являются систолическое или максимальное, диастолическое или минимальное, пульсовое и среднее или среднединамическое АД. Н. Н. Савицкий [12] выделяет и пьезометрическое (боковое) давление.

В любой точке сосудистой системы давление крови зависит от:

- а) атмосферного давления;
- б) гидростатического давления  $p_{gh}$ , обусловленного весом кровяного столба высотой  $h$  и плотностью  $\rho$ ;
- в) давления, обеспечиваемого насосной функцией сердца.

Необходимо отметить, что АД поддерживается на примерно одинаковом уровне как у человека, так и у других теплокровных независимо от размера — лошадей, собак, кошек, кроликов, мышей. У холоднокровных животных оно приблизительно в 10 раз ниже. С другой стороны, АД у жирафов почти в два раза больше, чем у других млекопитающих — примерно 315 и 240 мм рт. ст. [13].

Должная величина АД необходима для продвижения в единицу времени определенного объема крови через систему капилляров. Между сердцем и капиллярами располагаются магистральные и органы артерии и артериолы.

Распределение давления в различных сосудистых регионах наиболее подробно проанализировано А. А. Богомольцем [14]. При давлении в аорте порядка 130 мм рт. ст. АД в мелких артериях уха кролика при нагревании равно 68 мм рт. ст. Наибольшее сопротивление движению крови оказывают артерии с диаметром порядка 0,12 мм, и своего максимума давление достигает в системе прекапилляров [15].

Разность давлений на внутреннюю ( $P_v$ ) и наружную ( $P_n$ ) стенки сосуда называют трансмуральным давлением ( $P_t$ ),  $P_t = P_v - P_n$ . Трансмуральное давление является важнейшей характеристикой состояния системы кровообращения, определяющей нагрузку сердца, состояние периферического сосудистого русла и ряд других физиологических показателей.

Трансмуральное давление не обеспечивает движение крови от одной точки сосудистой системы к другой. Например, среднее по времени транс-

муральное давление в крупной артерии руки составляет около 100 мм рт. ст. ( $1,33 \times 10^4$  Па). В то же время движение крови из восходящей дуги аорты в эту артерию обеспечивается разностью трансмуральных давлений между указанными сосудами, которое составляет 2–3 мм рт. ст. ( $0,03 \times 10^4$  Па).

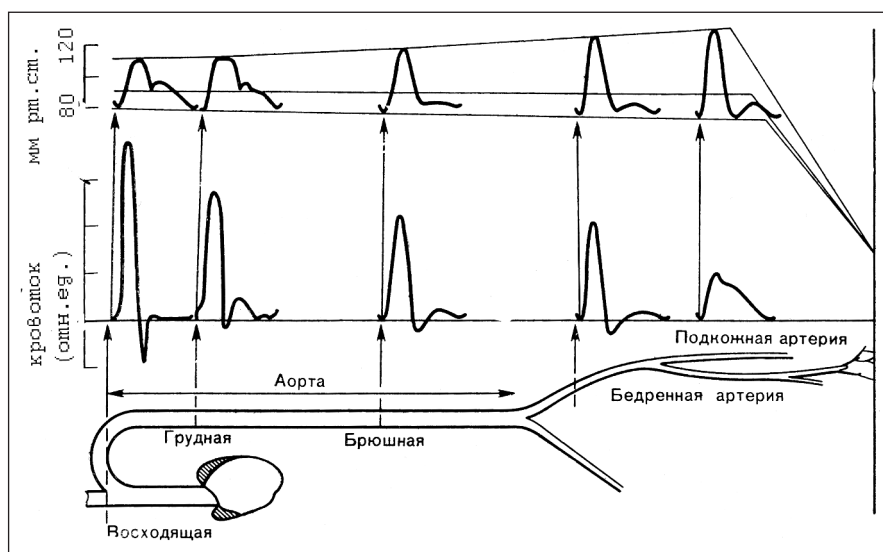
При продвижении волны давления по артериям их стенка растягивается вследствие деформации, образуя пульсовую волну. Эта деформация на каждом участке сосуда определяется жесткостью сосудистой стенки и величиной трансмурального давления крови. Пульсовая кривая — это кривая, характеризующая деформацию сосудистой стенки в данном ограниченном участке сосуда, возникающую под влиянием переменного давления крови.

Состояние элементов артериальной стенки оказывает существенное влияние на распространение пульсовой волны. Чем более растяжима стенка сосуда и чем выше вязкость крови, тем медленнее распространяется и тем быстрее ослабевает пульсовая волна. Ослаблению пульсовой волны способствует также сужение артерий и ветвление артериального дерева. В разных участках сосудистого русла имеет место отражение пульсовой волны. Прекапиллярное сопротивление сосудов выполняет функцию «слепого конца» для пульсовой волны [15].

Феномен отражения пульсовой волны объясняет разную величину систолического АД в аорте и магистральных сосудах. Место измерения оказывает выраженное влияние на значение АД. Форма пульсовой волны АД изменяется по мере ее продвижения от центра (проксимального отдела аорты) к периферии (рис. 2). При высокой скорости продвижения волны давления (при сниженной растяжимости артериальной стенки) отраженные волны возвращаются раньше обычного и накладываются на систолическую часть кривой АД. При этом по мере продвижения пульсовой волны дистально от аорты систолическое АД постепенно повышается, а диастолическое постепенно снижается [16]. При использовании вазодилататоров эта разница возрастает. Так как лучевая артерия расположена дистальнее, систолическое АД в ней обычно выше, чем в аорте. Систолическая составляющая пульсового давления может увеличиваться на 15–20 мм рт. ст. по мере продвижения волны давления в дистальном направлении [17]. Величина среднего АД остается относительно постоянной. В связи с этим среднее АД можно использовать как показатель центрального (аортального) давления.

В соответствии с анатомо-физиологическим строением сердечно-сосудистой системы различают внутрисердечное, артериальное, венозное и капиллярное кровяное давление.

**Рисунок 2. Изменения среднего и пульсового давления и кровотока в разных отделах артериального дерева (Фолков Б., Нил Э., 1976)**



**Примечание:** сверху вниз — давление, кровяной поток, схема артериального дерева.

В период изгнания крови из желудочков регистрируется систолическое АД, которое у взрослых людей в норме составляет 100–140 мм рт. ст.; в конце диастолы — диастолическое давление — 70–80 мм рт. ст. Показатели кровяного давления у детей с возрастом повышаются и зависят от многих эндогенных и экзогенных факторов. У новорожденных систолическое давление — 70 мм рт. ст., затем оно повышается до 80–90 мм рт. ст.

Повышение систолического АД выше 140 мм рт. ст., а диастолического выше 90 мм рт. ст. называется артериальной гипертензией.

Началом представлений об артериальной гипертензии как самостоятельном заболевании следует считать работы R. Bright, начатые в 1827 году и описанные в 1836 году [18]. Автор связал хронические заболевания почек с изменениями в сердечно-сосудистой системе, которые проявлялись акцентом II тона сердца на аорте и гипертрофией левого желудочка [19]. R. Bright не имел возможности измерить АД, и его заключения были основаны только на пальпации пульса на лучевой артерии. В 1872 году W.W. Gull и Y.G. Sutton [20] постулировали, что болезнь Брайта была обусловлена генерализованным «гиалиновым фибриноидом» артерий и капилляров, и именно эти изменения сосудов вызвали гипертрофию миокарда и сморщивание почек.

В 1852 году G. Johnson отметил гипертрофию гладких мышц афферентных артериол почек, которую он трактовал как ответ гладких мышц на повышенное внутрисосудистое давление. L. Traube в 1856 году пришел к заключению, что увеличение размеров левого желудочка, которое наблюдается

у ряда пациентов, обусловлено «высоким артериальным натяжением». Наконец, в 1874 году F.A. Mahomed [21] с помощью сфигмоманометра измерил АД в клинике и высказал предположение, что заболевания артериол при болезни Брайта может быть обусловлено повышением АД. На следующий год K. Potain высказал предположение, что увеличение размеров левого желудочка, которое он наблюдал у ряда пациентов, также обусловлено повышенным АД. Gowers в 1876 году, используя офтальмоскопию, описал ретинальную артериолярную констрикцию у пациентов с высоким АД. Позже H. Nuchard в 1889 году обратил внимание на то, что повышение АД выявляется не только при наличии дегенеративных изменений в почках, но нередко предшествует им. Наконец, T. Albutt в 1896 году установил, что повышенное АД может наблюдаться без заболевания почек и у пожилых людей. Он назвал это состояние «senile plethora» («гиперволемиа пожилых») [21]. В 1911 году E. Frank ввел в медицинскую практику термин «эссенциальная гипертензия», который и обозначает гипертензию неизвестной этиологии. В 1922 году Г. Ф. Ланг предложил называть повышение АД, не связанное с заболеванием конкретных органов, «гипертоническая болезнь». Решением Всемирной организации здравоохранения в 1978 году термины «эссенциальная гипертензия» и «гипертоническая болезнь» признаны синонимами.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

## Список литературы / References

1. Хаютин В. М. Сосудодвигательные рефлексy. М.: Наука, 1964. 376 с. [Hautin V. M. Vasomotor reflexes. Moscow: Science, 1964. 376 p. In Russian].
2. Гарвей В. Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. Изд. АН СССР, 1948. 234 с. [Garvey V. Anatomic investigation about move of heart and blood in animals. AN USSR, 1948. 234 p. In Russian].
3. Lewis W. H. The evolution of clinical sphygmomanometry. Bull NY Acad Med. 1941;17(11):871–881.
4. Hoff HE, Geddes LA, McCrady JD. The contributions of the horse to knowledge of the heart and circulation. Stephen Hales and the measurement of blood pressure. Conn Med. 1965;29(11):795–800.
5. Felts J. H. Stephen Hales and the measurement of blood pressure. C Med J, 1977;38(10):602–603.
6. Young TJ. Philos Trans R Soc Lond. 1809;1:1–31. (Quote of Freis ED. Hystorical development of antihypertensive treatment. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, second edition, ed. by JH Laragh and BM Brenner, Raven Press, Ltd NY. 1995;164:2741–2751).
7. Poiseuille JLM. Arch Gen Med. 1828;550–554. (Quote of Freis E. D. Hystorical development of antihypertensive treatment. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, second edition, ed by JH Laragh and BM Brenner, Raven Press, Ltd NY. 1995;164:2741–2751).
8. Booth J. A short history of blood pressure measurement. Proc R Soc Med. 1977;70(11):793–799.
9. Ludwig C. Arch Anat Phesiol Wiessen Med. (Muller's Arch. 1947:242–302. (Quote of Freis E. D. Hystorical development of antihypertensive treatment. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, second edition, ed. by JH Laragh and BM Brenner, Raven Press, Ltd NY. 1995;164:2741–2751).
10. Korotkoff NS. On methods of studying blood pressure. Bull Imperial Mil Med Acad. (St Petersburg). 1905;11:365–367. (Quote of Lewis WH. The Evolution of Clinical Sphygmomanometry. Bull NY Acad Med. 1941;17(11):871–881.)
11. Левтов В. А., Регирер С. А. Движение крови по артериям. В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. М.: Наука, 1984. С. 94–140. [Levitov VA, Regirer SA. Blood arterial circulation. In: The physiology of the vascular system. Moscow: Science, 1984. P. 94–140. In Russian].
12. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л.: Медицина, 1974. 311 с. [Savitskiy NN. Biophysical bases of circulatory and methods of hemodynamic investigation. Leningrad: Medicine, 1974. 311 p. In Russian].
13. Мазуркевич Г. С., Тюкавин А. И. Эволюция сосудистой системы. В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. М.: Наука, 1984. С. 39–54. [Mazurkevich GS, Tyukavin AI. Evolution of vascular system. In: Circulatory physiology. Physiology of the vascular system. Moscow: Science, 1984. P. 39–54. In Russian].
14. Богомолец А. А. О происхождении и физиологическом значении давления крови в сосудах. Врач. дело. 1940;7–8:485. [Bogomolets AA. About origin and physiological significance of blood pressure in the vessels. Medical business. 1940;7–8:485. In Russian].
15. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976. 463 с. [Folkov B, Nil E. Circulation. Moscow: Medicine, 1976. 463 p. In Russian].
16. O'Rourke MF, Yaginuma T. Wave reflections and the arterial pulse. Arch Intern Med. 1984;144(2):366–371.
17. Rushmer RF. Cardiovascular dynamics. Philadelphia: WB Saunders, 1976. P. 179–182.
18. Brights R. Guy's Hosp Rep. 1836;1:338–379 (Quote of Freis ED. Hystorical development of antihypertensive treatment. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, second edition, ed by JH. Laragh and BM Brenner, Raven Press, Ltd NY. 1995;164:2741–2751.)
19. Ruskin A. Classics in arterial hypertension. Springfield IL, Charles C. Thomas. 1956;164–272.
20. Gull WW, Sutton HG. Med Chir Trans. London. 1872;65:273–326. (Quote of Freis ED. Hystorical development of antihypertensive treatment. In: hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, second edition, ed by JH Laragh and BM Brenner, Raven Press, Ltd NY. 1995;164:2741–2751.)
21. Dustan HP. History of clinical hypertension: from 1827 to 1970. In Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney. WB Saunders Company. 2000;1–4.

## Информация об авторах

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

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

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

## Author information

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

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

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

## Физическая активность — полувековая история формирования рекомендаций и поиска методов оценки

А. В. Орлов<sup>1</sup>, О. П. Ротарь<sup>1,2</sup>, М. А. Бояринова<sup>1</sup>,  
Е. А. Демченко<sup>1</sup>, А. О. Конради<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Орлов Александр Викторович,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России, ул. Аккуратова,  
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.  
E-mail: orlov\_av@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию  
09.12.15 и принята к печати 30.12.15.

### Резюме

Уже более 50 лет проводятся исследования в области физической активности и ее профилактической значимости в развитии хронических неинфекционных заболеваний. Изначально задачей данных исследований была оценка риска сердечно-сосудистых событий на высоте нагрузки, а в дальнейшем ведущей целью стало исследование феномена адаптации к физическим упражнениям как превентивной меры и определение оптимальных характеристик нагрузки. С течением времени менялись методические подходы к оценке интенсивности и длительности физических упражнений — от субъективных методов на основе дневников и опросников до современных мобильных устройств — шагомеров и акселерометров, что находило свое отражение в изменении рекомендаций по физической активности. На сегодняшний день всемирно признанными считаются рекомендации Всемирной организации здравоохранения 2010 года, однако в данной области остаются нерешенными еще многие вопросы ввиду отсутствия идеального для эпидемиологических исследований метода оценки физической нагрузки.

**Ключевые слова:** физическая активность, рекомендации, методы оценки

Для цитирования: Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Демченко Е. А., Конради А. О. Физическая активность — полувековая история формирования рекомендаций и поиска методов оценки. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):153–159. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-153-159.

## Physical activity — history and development of methodology and guidelines

A. V. Orlov<sup>1</sup>, O. P. Rotar<sup>1,2</sup>, M. A. Boyarinova<sup>1</sup>,  
E. A. Demchenko<sup>1</sup>, A. O. Konradi<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> ITMO University, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Aleksandr V. Orlov,  
V.A. Almazov Federal North-West  
Medical Research Centre, 2 Akkuratov  
street, St Petersburg, 197341 Russia.  
E-mail: orlov\_av@almazovcentre.ru

Received 9 December 2015;  
accepted 30 December 2015.

### Abstract

First studies in the field of physical activity and its role in chronic non-communicable diseases prevention were published more than 50 years ago. Initially, the goal of these investigations was to assess the risk of cardiovascular events during exercises. However, later the assessment of optimal intensity and duration of physical activity within preventive measures became the leading issue of research. Evolution of methodological approaches in physical activity assessment — from subjective methods based on the diaries and questionnaires to modern mobile devices — pedometers and accelerometers, required the changes in physical activity guidelines. Global recommendations on physical activity for health, published by WHO in 2010, leave many open questions due to the lack of an ideal method for physical activity evaluation.

**Key words:** physical activity, recommendations, evaluation methods

*For citation:* Orlov AV, Rotar OP, Boyarinova MA, Demchenko EA, Konradi AO. Physical activity — history and development of methodology and guidelines. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):153–159. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-153-159.

### Введение

Исследования в области физической активности и ее роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) начались в конце 60-х годов прошлого столетия. В эти годы ряд исследователей опубликовали первые данные о распространении гиподинамии в мире и о возможном влиянии этого феномена на развитие ССЗ. В то же время со стороны некоторых спортивных организаций предпринимались попытки сформулировать и внедрить в практику свои рекомендации по физической активности, однако большая часть исследований, на которые опирались данные рекомендации, имела незначительную доказательную базу. В дальнейшем были получены данные в наблюдательных исследованиях, продемонстрировавших протективное влияние физической активности на здоровье [1]. В то время многие исследователи и врачи полагали,

что физические упражнения, особенно интенсивные (включающие участие в разного рода соревнованиях), не показаны лицам старше 45 лет, так как увеличивают риск внезапной сердечной смерти. Таким образом, возникла необходимость формирования рекомендаций по физической активности. Одной из первых работ в этой области стали рекомендации Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) — в 1972 году было опубликовано руководство для врачей «Оценка риска физических упражнений для здоровых лиц» (Exercise Testing and Training of Apparently Healthy Individuals: A Handbook for Physicians) [2]. Данные рекомендации были нацелены на определение сердечно-сосудистого резерва, на формирование алгоритмов допуска к тренировкам и снижение риска развития сердечно-сосудистых событий во время физических нагрузок.

Тогда же, в начале 70-х годов, были достаточно подробно изучены физиологические механизмы адаптации организма человека к физическим нагрузкам. Было показано, что тренированный организм, в отличие от нетренированного, отличается минимальной функцией в покое, адекватностью реакций, как на стандартную нагрузку, так и на максимальную (стрессовую). Достижение физической тренированности возможно путем многократных регулярных физических упражнений минимальной длительностью 8–10 минут, что приводит к запуску механизмов не только экстренной, как при коротких и нерегулярных нагрузках, но и длительной адаптации [3]. Именно с физической тренированностью связывают протективный эффект физических нагрузок, что нашло свое отражение в первом руководстве, в основу которого легли данные эпидемиологических исследований. Оно было опубликовано Pollock и соавторами в 1973 году и называлось «Количественная оценка физических нагрузок» «The Quantification of Exercise Training Programs». Руководство было адресовано преимущественно организаторам здравоохранения и освещало вопросы интенсивности, длительности и типов физических упражнений [4]. Данное руководство содержало рекомендации о выполнении физических упражнений в течение 15–60 минут 3–5 дней в неделю с интенсивностью, приводящей к достижению 60–90 % резерва частоты сердечных сокращений или 50–85 % максимального потребления кислорода. Также в это время были сформулированы ключевые характеристики физической активности: тип физической активности (например, аэробные, статические нагрузки), продолжительность, частота (например, число серий в неделю), интенсивность — средняя (выполнение упражнений на уровне 3,0–5,9 раза от интенсивности покоя) и высокая (6,0 и выше от интенсивности покоя) [1].

В течение последующих десяти лет было опубликовано большое количество работ, демонстрирующих, что наибольшим протективным эффектом в отношении развития ССЗ обладает физическая нагрузка умеренной интенсивности: от 3 до 6 метаболических эквивалентов (MET), осуществляемая в виде коротких повторяющихся эпизодов, например, регулярная ходьба в умеренном темпе, длительностью не менее 30 минут в день [5, 6]. В связи с накоплением достаточного количества данных о роли гиподинамии в развитии ССЗ, в 1992 году Американская ассоциация сердца определила ее как четвертый по значимости фактор риска после курения табака, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии [7]. В течение последующих двух десятилетий вопросам гиподинамии было уделено

большое внимание. Была показана протективная роль физической активности в развитии ССЗ, опосредованная снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и артериального давления. В данной связи в большинстве развитых стран мира были опубликованы национальные руководства [8, 9], в основу которых легли сходные положения: ежедневные физические упражнения умеренной интенсивности в течение 30–45 минут в день показаны лицам всех возрастов при отсутствии медицинских противопоказаний [10]; данные физические нагрузки снижают риск развития ССЗ, сахарного диабета 2-го типа и колоректального рака [11]; при достижении вышеуказанных уровней нагрузки возможно ее постепенное увеличение, которое, в свою очередь, будет сопряжено с повышением позитивного влияния на здоровье. В 2010 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала рекомендации по физической активности для профилактики неинфекционных заболеваний [12], основанные на крупных метаанализах. Следует отметить, что в анализ было включено лишь 10 работ российских авторов, остальные работы не соответствовали международным требованиям. Российские рекомендации в целом не отличаются от таковых ВОЗ [13]. Основные положения данных рекомендаций таковы:

1. Лица в возрасте 18 лет и старше должны уделять не менее 150 минут в неделю аэробной нагрузке средней интенсивности или не менее 75 минут — нагрузке высокой интенсивности.
2. Минимальная длительность каждого эпизода физической активности должна составлять 10 минут непрерывной аэробной нагрузки.
3. Для достижения дополнительного положительного эффекта, длительность аэробных нагрузок может быть увеличена до 300 минут в неделю и более.
4. Физическими упражнениями рекомендовано заниматься два и более раз в неделю.
5. Лицам, неспособным выполнять физические упражнения рекомендованной интенсивности и длительности по состоянию здоровья, показана физическая нагрузка в соответствии с их возможностями.
6. Лицам, имеющим проблемы с двигательной активностью, показано 3 и более дней в неделю выполнения упражнений на равновесие для предотвращения падения.

Следует, однако, отметить, что требуется дополнительное уточнение типа физических упражнений, которые стоит выполнять (эффективность и безопасность статических нагрузок как самих по себе, так и в комбинации с динамическими нагрузками);

эффект комбинации физической активности с диетой на снижение артериального давления и липопротеинов низкой плотности; влияние на здоровье социально-экономических и этнических факторов [14]. Ряд публикаций последних лет также критически оценивает минимальную длительность физических упражнений: по мнению ряда авторов, для лиц с гиподинамией достижение 150-минутной длительности упражнений представляется маловероятным, и обсуждается вопрос снижения данного уровня для нетренированных лиц [15]. Многие авторы сходятся во мнении, что любая физическая нагрузка, пусть даже кратковременная [16], или просто пребывание в положении стоя [17] лучше гиподинамии, однако имеются данные о росте сердечно-сосудистого риска при нерегулярных физических нагрузках [18]. Данный парадокс может быть объяснен отсутствием развития длительной адаптации к физическим нагрузкам у малоподвижных лиц, которые эпизодически делают попытки увеличить уровень физической активности [3]. Следует отметить, что основная доказательная база влияния физической активности на здоровье, в том числе на ССЗ, основана на субъективных методах оценки.

Действительно, полувековая эволюция рекомендаций по физической активности ассоциирована с изменениями в методологических подходах к ее оценке. В 60–70-е годы для оценки физической активности в основном использовались различные дневники, обработка которых занимала колоссальное количество времени, что повлекло за собой необходимость разработки стандартизованных опросников. Это оказалось нелегкой задачей ввиду частой неспособности участников опроса оценить длительность и интенсивность своих нагрузок при ответе на лимитированное число вопросов [19, 20]. В данной связи ВОЗ инициировала разработку международного опросника по физической активности (International physical activity questionnaire), который был опубликован в 1998 году в виде полной и укороченной версий, адаптированных для очного или телефонного опросов [21]. Короткая версия состояла из девяти вопросов и позволяла оценить длительность пребывания в положении сидя и длительность ходьбы, а также степень вовлеченности в занятия физическими упражнениями умеренной или высокой интенсивности в рабочее и в свободное время. Полная версия (31 вопрос) позволяла получить более детализированную информацию о физической активности на работе, во время перемещения на работу и с работы, о работе по дому или на садовом участке, а также о физических упражнениях в свободное время, с отдельными вопросами о скорости ходьбы во время прогулок

и интенсивности езды на велосипеде. Наибольшую распространенность в связи с удобством применения в крупных эпидемиологических исследованиях приобрела короткая версия опросника, которая после некоторой адаптации активно использовалась во всем мире. Так, в США в 2001–2005 годах было проведено исследование BRFSS (Behavioral Risk Factor Surveillance System), куда была включена случайная выборка более 400 тысяч человек старше 18 лет. Для сбора информации проводился телефонный опрос с использованием короткой версии опросника ВОЗ [22]. Достаточной считалась физическая активность не менее 30 минут в день, 5 дней в неделю для умеренной нагрузки и 20 минут в день, 3 дня в неделю — для интенсивной. По данным исследования, у 46,7 % женщин и 49,7 % мужчин отмечен оптимальный уровень физической нагрузки.

В крупном европейском исследовании под эгидой ВОЗ «CINDI» (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention) также использовалась короткая версия опросника. Данный опросник был валидизирован и в России в конце 90-х годов XX века — в исследовании приняли участие работники одного из заводов Москвы, 400 мужчин и 400 женщин в возрасте 20–59 лет, которые заполнили опросник CINDI, после чего им была выполнена оценка физической подготовки по модифицированной методике Купера — оценка количества приседаний за две минуты [23]. По данным проведенного исследования было показано, что наиболее информативными являются три вопроса — интенсивность физической нагрузки в рабочее время, длительность умеренной и интенсивной физической активности в свободное время и на работе. Коэффициент корреляции между уровнем физической активности согласно субъективной (данным опросника) и объективной (тест Купера) методике составил 0,14–0,20 для женщин и 0,25–0,36 для мужчин, что позволило использовать данный опросник в эпидемиологических исследованиях [24].

Последующие работы показали, что получаемые субъективными методиками данные о росте приверженности к рекомендациям по физической активности могут быть ассоциированы с большей информированностью населения о должном уровне физической активности и связанным с этим выбором «правильного» ответа при опросе. Более того, большая часть лиц с гиподинамией не может адекватно оценить уровень своей физической активности [25] и исходно переоценивает ее, тогда как, физически активные лица, наоборот, недооценивают уровень своих нагрузок [26].

Для решения проблем, возникающих при субъективной оценке физической активности, параллельно с совершенствованием опросников стали развиваться объективные методы. В середине 90-х годов значительно возросло число публикаций об использовании шагомеров. Сами приборы начали применяться еще в 60-е годы, однако в эпидемиологические исследования вошли лишь тридцать лет спустя. Данные устройства были легки в использовании, дешевы и повышали интерес участников к физической активности [27, 28]. Однако при оценке точности измеряемой шагомерами физической нагрузки их чувствительность была подвержена критике — ряд исследований показал, что шагомеры недооценивают ходьбу в медленном темпе (менее 8 м/мин), точность их измерений снижается с увеличением возраста и индекса массы тела [29, 30]. Кроме того, их конструктивные особенности не позволяют оценить интенсивность нагрузок при ходьбе по неровной поверхности, не говоря уже о таких видах физической активности, как езда на велосипеде [31]. Следует также отметить, что рекомендованная норма в 10 000 шагов в день (около 8 км) не входит в официальные рекомендации ВОЗ. Данный показатель стал широко использоваться как нижняя граница адекватной физической активности после появления первого коммерчески доступного электронного шагомера под названием «manpro-kei», что в переводе с японского означает «10 000 шагов» [32].

К началу 2000-х годов в крупных эпидемиологических исследованиях для оценки физической активности стали применяться одноосевые акселерометры [33–34]. Так, например, крупное исследование в США NHANES [35] включило 6800 участников — как взрослых, так и детей. Согласно полученным данным, у 42 % детей и лишь у 8 % взрослого населения отмечен уровень физической активности, соответствующий рекомендациям. Полученные данные в разы отличались от результатов телефонных опросов, что могло быть объяснено двумя основными причинами: переоценкой уровня физической активности в случае использования опросников и недооценкой ее при использовании одноосевых акселерометров. Действительно, ряд работ в последующем показал, что одноосевые акселерометры, отражающие лишь прямонаправленное движение, недостаточно корректно отражают интенсивность и длительность нагрузки [36]. В данной связи начали активно применяться трехосевые приборы, позволяющие оценить движение, направленное не только вперед, но также вверх-вниз и в сторону [37]. При сравнении энергозатрат согласно данным трехосевых

акселерометров и объема потребляемого кислорода, было показано, что данные аппараты позволяют более точно объективизировать энергозатратность различных физических нагрузок [38]. В сравнении с одноосевыми, показатели трехосевых устройств более точны в оценке длительности и интенсивности физической активности, включая подъем в гору или по ступенькам, езду на велосипеде, плавание и так далее. Они также позволяют точнее оценить время, проведенное в положении сидя или лежа, оценить движение во время сна, что в свою очередь позволяет косвенно судить о его качестве [39].

Ввиду того, что доказательная база связи физических нагрузок и ССЗ основана на данных опросников, в ряде работ с использованием объективных методов оценки физической активности обсуждается вопрос о возможной модификации представлений о данной связи, а также о возможном пересмотре рекомендаций по интенсивности и длительности физической активности. В большинстве развитых стран проводятся соответствующие эпидемиологические исследования, в России же большая часть публикаций о связи физической активности и ССЗ по-прежнему основывается на применении опросников, данных же объективной оценки этого показателя на момент подготовки данного литературного обзора не опубликовано.

Таким образом, в заключение можно сказать, что вопросам физической активности за последние полвека было уделено немало внимания. Субъективные методы оценки при относительной простоте и удобстве их применения в рамках эпидемиологических исследований показывают низкую эффективность в оценке данного показателя, в связи с чем на первый план выходят инструментальные методы исследования. Их широкое применение может внести значительные коррективы в рекомендации по физической активности для профилактики хронических неинфекционных заболеваний — ведущей причины смертности в мире.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Lee IM. Epidemiologic methods in physical activity studies. New York: Oxford University Press; 2008. p. 284–302.
2. American Heart Association. Committee on Exercise. Exercise testing and training of apparently healthy individuals: a handbook for physicians. Dallas, Tex.: American Heart Assoc; 1972. p. 15–27.
3. Пшениникова М. Г. Адаптация к физическим нагрузкам. Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии. М.: Наука, 1986. 221 с. [Pshennikova MG. Adaptation to

physical exercise. Physiology of adaptation processes. Textbook on physiology. Moscow: Science, 1986. 221 p. In Russian].

4. Pollock ML. The quantification of endurance training programs. *Exerc Sport Sci Rev*. 1973;1:155–188.

5. Leon AS, Connett J, Jacobs DR, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Am Med Assoc*. 1987;258(17):2388–2395.

6. Shaper AG, Wannamethee G, Weatherall R. Physical activity and ischemic heart disease in middle-aged British men. *Br Heart J*. 1991;66(5):384–394.

7. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S et al. Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart association. *Circulation*. 1992;86(1):340–344.

8. Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC, US Department of Health and Human Services; 2008. p. 668.

9. Warburton DE, Katzmarzyk PT, Rhodes RE, Shephard RJ. Evidence-informed physical activity guidelines for Canadian adults. *Can J Public Health*. 2007;98(2): S16–68.

10. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):247–257.

11. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thälau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):239–246.

12. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Женева, Всемирная организация здравоохранения. 2010. URL: <http://who.int/publications/list/9241592222/ru> [Global strategy on nutrition, physical activity and health. Geneva, WHO. 2010. URL: <http://who.int/publications/list/9241592222/ru>. In Russian].

13. Потемкин Р. А. Физическая активность и питание. Руководство для врачей. Москва, 2011. 144 с. [Potemkin RA. Physical activity and nutrition. Textbook for physicians. Moscow, 2011. 144 p. In Russian].

14. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2): S76–99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1

15. de Souto Barreto P. Global health agenda on non-communicable diseases: has WHO set a smart goal for physical activity? *Br Med J*. 2015;350:23. doi: 10.1136/bmj.h23.

16. Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events. Systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2011;305(12):1225–1233.

17. Healy GN, Winkler EA, Owen N, Anuradha S, Dunstan DW. Replacing sitting time with standing or stepping: associations with cardio-metabolic risk biomarkers. *Eur Heart J*. 2015;36(39):2643–2649.

18. Barreto P. Why are we failing to promote physical activity globally? *Bulletin of the World Health Organization*. 2013;91(6):390–390A.

19. Kriska AM, Caspersen CJ. A collection of physical activity questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29: S1–S205.

20. Montoye HJ, Kemper HG, Saris WHM, Washburn RA. Measuring physical activity and energy expenditure. *Human Kinetics*. Champaign, IL. 1996;42–71.

21. International physical activity questionnaire. URL: [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se).

22. Prevalence of regular physical activity among adults. United States, 2001 and 2005. *MMWR*. 2007;56(46):1209–1212.

23. Cooper KH, Aerobics. Bantam, New York; 1968. p. 201–213.

24. Zabina E, Muravov O. Experience in validation and use of CINDI physical activity questionnaire. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1995. p. 25.

25. Duncan GE, Sydesman SJ, Perri MG, Limacher MC, Martin AD. Can sedentary adults accurately recall the intensity of their physical activity? *Prev Med*. 2001;33(1):18–26.

26. Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Mâsse LC, Tilert T, McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(1):181–188.

27. Ewald B., McEvoy M, Attia J. Step counts superior to physical activity scale for identifying health markers in older adults. *British Journal of Sports Medicine*. 2010;44(10):756–61.

28. Strycker LA, Duncan SC, Chaumeton NR, Duncan TE, Toobert DJ. Reliability of pedometer data in samples of youth and older women. *International J Behav Nutr Phys Act*. 2007;4:4.

29. Melanson EL, Knoll JR, Bell ML, Donahoo WT, Hill JO, Nysse LJ et al. Commercially available pedometers: considerations for accurate step counting. *Prevent Med*. 2004;39(2):361–368.

30. Storti KL, Pettee KK, Brach JS, Talkowski JB, Richardson CR, Kriska AM. Gait speed and step-count monitor accuracy in community-dwelling older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(1):59–64.

31. Mathie MJ, Coster AC, Lovell NH, Celler BG. Accelerometry: providing an integrated, practical method for long-term, ambulatory monitoring of human movement. *Physiol Meas*. 2004;25(2):R1–20.

32. Hatano Y. Use of the pedometer for promoting daily walking exercise. *ICHPER*. 1993;29:4–8.

33. Matthews CE, Chen KY, Freedson PS, Buchowski MS, Beech BM, Pate RR et al. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003–2004. *Am J Epidemiol*. 2008;167(7):875–881.

34. Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M. Physical activity and inactivity in an adult population assessed by accelerometry. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(9):1502–1508.

35. Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Mâsse LC, Tilert T, McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(1):181–188.

36. Bouten CV, Westerterp KR, Verduin M, Janssen JD. Assessment of energy expenditure for physical activity using a triaxial accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(12):1516.

37. Plasqui G, Joosen AM, Kester AD, Goris AH, Westerterp KR. Measuring free-living energy expenditure and physical activity with triaxial accelerometry. *Obes Res*. 2005;13(8):1363–1369.

38. Whitney A, Welch DR, Bassett DL, Thompson PS, Freedson JW, Staudenmayer DJ et al. Classification accuracy of the wrist-worn GENE accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(10):2012–2019.

39. Rosenberger ME, Buman MP, Haskell WL, McConnell MV, Carstensen LL. 24 hours of sleep, sedentary behavior, and physical activity with nine wearable devices. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(3):457–465.

#### Информация об авторах

Орлов Александр Викторович — аспирант, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: [orlov\\_av@almazovcentre.ru](mailto:orlov_av@almazovcentre.ru);

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

России, инженер международной лаборатории биоинформатики и геномики, Университет ИТМО, e-mail: rotar@almazovcentre.ru;

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

Демченко Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией реабилитации, руководитель научно-клинического объединения реабилитации ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: demchenko@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

#### **Author information**

Aleksandr V. Orlov, MD, Researcher, Department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, e-mail: orlov\_av@almazovcentre.ru;

Oksana P. Rotar, MD, PhD, Head, Department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, engineer, ITMO University, e-mail: rotar@almazovcentre.ru;

Mariya A. Boyarinova, MD, Researcher, Department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, e-mail: boyarinova@almazovcentre.ru;

Elena A. Demchenko, MD, PhD, Professor, Head, Research Laboratory for Rehabilitation, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, e-mail: demchenko@almazovcentre.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Deputy Director on Science, Head, Research Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Professor, ITMO University, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

## Влияние баллонирования желудка и терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на артериальную гипертензию и другие компоненты метаболического синдрома

Е. В. Мельникова, А. Ю. Бабенко, А. Е. Неймарк

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

### Контактная информация:

Мельникова Екатерина Вячеславовна,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-  
Петербург, Россия, 194156.  
Тел.: +7(812)702-51-21.  
E-mail: ekaterina\_melnikova\_87@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
31.08.15 и принята к печати 22.03.16.

### Резюме

**Актуальность.** Абдоминальное ожирение (АО) как основная причина инсулинорезистентности (ИР) в значительной степени детерминирует развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) и артериальной гипертензии (АГ). В связи с этим лечение АО имеет патогенетическое значение. Сложности в решении данной проблемы возникают у больных СД2. Установка внутрижелудочного баллона (ВЖБ) и терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) оказывают влияние на патогенетические механизмы развития метаболического синдрома (МС). **Цель работы** — сравнить влияние терапии ВЖБ и аГПП-1 на компоненты МС у больных СД2 и ожирением. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с СД2, индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, АО, АГ. ВЖБ («МедСил», Россия) был установлен 10 пациентам, подкожное введение аГПП-1 (эксенатид) получали 9 человек. На каждом визите (0, 2, 6, 12 и 24 неделя исследования) оценивались антропометрические показатели, ИМТ, уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), количество и дозы сахароснижающих и антигипертензивных препаратов. Исходно и через 24 недели оценивались показатели компенсации СД, расчет индекса НОМА. **Результаты.** Через 24 недели лечения в группе ВЖБ получено снижение ИМТ на 5,1 [2,4; 8,1] кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,000$ ), HbA1c на 1,1 [0,5; 2,0] % ( $p = 0,04$ ), САД на 17 [7,8; 26,3] мм рт. ст. ( $p = 0,003$ ), ДАД на 13,0 [6,5; 19,5] мм рт. ст. ( $p = 0,000$ ), а в группе лечения аГПП-1 уменьшение ИМТ на 3,4 [2,7; 4,1] кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,000$ ), HbA1c на 1,0 [0,8; 1,9] % ( $p = 0,008$ ), САД на 20 [4,0; 33,0] мм рт. ст. ( $p = 0,009$ ), ДАД на 12,0 [1,5; 16,5] мм рт. ст. ( $p = 0,003$ ), однако статистически значимой разницы между группами не достигнуто ( $p > 0,05$ ). **Выводы.** В результате установки ВЖБ и терапии аГПП-1 отмечалось сопоставимое снижение массы тела, HbA1c и уровня артериального давления у пациентов с СД2 и ожирением.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, внутрижелудочный баллон, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Для цитирования: Мельникова Е. В., Бабенко А. Ю., Неймарк А. Е. Влияние баллонирования желудка и терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на артериальную гипертензию и другие компоненты метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):160–168. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-160-168.

## The impact of intragastric balloon and therapy by glucagon-like peptide-1 receptor agonist on arterial hypertension and other components of metabolic syndrome

E. V. Melnikova, A. Y. Babenko, A. E. Neymark

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

### Corresponding author:

Ekaterina V. Melnikova,  
V. A. Almazov Federal North-West  
Medical Research Centre,  
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,  
194156 Russia.  
Phone: +7(812)702–51–21.  
E-mail: ekaterina\_melnikova\_87@mail.ru

Received 31 August 2015;  
accepted 22 March 2016.

### Abstract

**Objective.** Underlying the development of insulin resistance (IR), abdominal obesity (AO) to a large extent determines the occurrence of both type 2 diabetes mellitus (T2DM) and arterial hypertension (HTN). Consequently, obesity treatment has a pathogenetic significance. However, in T2DM there are certain associated difficulties. Feasible methods in this group are the intra-gastric balloon (IGB) implantation and glucagon-like peptide-1 (aGLP-1) receptor agonists. **The aim** of the study was to compare the effects of IGB therapy and aGLP-1 therapy on the various components of metabolic syndrome (including HTN) in T2DM patients. **Design and methods.** The study involved 19 patients, aged from 18 to 65 years old, with obesity (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), T2DM, AO, and HTN. IGB (“MedSil”, Russia) was inserted in 10 patients, and subcutaneous injection of GLP-1 (exenatid) was administered to 9 patients. At each visit (0, 2<sup>nd</sup>, 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, and 24<sup>th</sup> week of research) anthropometric parameters, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), as well as the required number and dosage of hypoglycemic and anti-hypertonic medication were assessed. At baseline and after 24 weeks of treatment, indicators of T2DM compensation were assessed, and HOMA index was calculated. **Results.** After 24 weeks of treatment, there was a decrease in BMI by 5,1 [2,4; 8,1] kg/m<sup>2</sup> (p < 0,0001), HbA1c by 1,1 [0,5; 2,0] % (p = 0,04), SBP by 17 [7,8; 26,3] mm Hg (p = 0,003), DBP by 13,0 [6,5; 19,5] mm Hg (p = 0,000) in the IGB group, whereas in the aGLP-1 group BMI decreased by 3,4 [2,7; 4,1] kg/m<sup>2</sup> (p = 0,000), HbA1c by 1,0 [0,8; 1,9] % (p = 0,008), SBP — by 20 [4,0; 33,0] mm Hg (p = 0,009), DBP — by 12,0 [1,5; 16,5] mm Hg (p = 0,003). However, the differences between the groups were not significant (p > 0,05). **Conclusions.** Both the insertion of IGB and aGLP-1 therapy resulted in a comparable decrease in BMI, HbA1c, and BP level in obese patients with T2DM.

**Key words:** obesity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, intragastric balloon, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

For citation: Melnikova EV, Babenko AY, Neymark AE. The impact of intragastric balloon and therapy by glucagon-like peptide-1 receptor agonist on arterial hypertension and other components of metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):160–168. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-160-168.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена в большинстве развитых стран мира и выявляется у 30–45 % взрослой популяции. В России АГ имеет место у 40,8 % населения. АГ является одним из типичных компонентов метаболического синдрома (МС). В развитии АГ у больных МС важную роль играют абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР) и адаптивная гиперинсулинемия, приводящие к развитию эндотелиальной дисфункции, активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой системы, усилению реабсорбции натрия [2]. При этом следует подчеркнуть, что избыточная масса тела или ожирение, как правило, хронологически предшествует развитию АГ [3, 4]. Развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) также патогенетически тесно связано с АО и АГ. АО, являясь основой развития ИР, в высокой степени детерминирует формирование как СД2, так и АГ. СД и АГ оказывают на развитие друг друга взаимное усугубляющее влияние, что было показано во многих исследованиях. Так, в работе Gress T. W. и соавторов за 6 лет наблюдения частота развития СД2 у пациентов с АГ была более чем в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем АД (26,5 и 12 % соответственно) [5], а в исследовании Solomaa V. V. и соавторов риск развития АГ у пациентов с гликемией натощак  $\geq 6,6$  ммоль/л был в 1,71 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем глюкозы натощак  $\leq 5,1$  ммоль/л [6]. Во Фрамингемском исследовании у пациентов с СД АГ встречалась чаще (у 54 против 38 % у пациентов без СД2,  $p < 0,001$ ), а уровни артериального давления (АД) были выше. При этом был отмечен синергичный эффект СД и АГ на развитие миокардиального фиброза, нефропатии [7]. Повышение риска развития СД2 на фоне АГ, как уже отмечено выше, определяется хронологией синдрома ИР. Увеличение частоты развития АГ у пациентов с гипергликемией носит более сложный характер и определяется целым рядом факторов, инициируемых изменением уровня глюкозы, таких как оксидативный стресс, ведущий к развитию эндотелиальной дисфункции с повышением продукции вазоконстрикторных факторов, активации ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем.

В связи с этим лечение АО при наличии АГ и СД2 имеет патогенетическое значение. В настоящее время в связи с малой эффективностью изменения образа жизни и отсутствием эффективных лекарственных средств, зарегистрированных для лечения ожирения, ведутся поиски других способов его лечения [8]. Особые сложности в ре-

шении этой проблемы возникают у больных СД2, что обусловлено выраженной ИР и, как показали исследования последних лет, дефицитом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Безопасными и малоинвазивными методами лечения в этой группе больных являются установка внутрижелудочного баллона (ВЖБ) и терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Использование этих способов позволяет ожидать положительного влияния и на уровень АД. Так, механизмы действия аГПП-1 включают усиление натрийуреза, снижение массы тела и вариабельности гликемии, что сопровождается уменьшением оксидативного стресса и его негативного влияния на функцию эндотелия и, соответственно, уровень АД. Опубликованные к настоящему времени данные подтвердили эти теоретические предположения. В метаанализе 16 исследований, оценивавших влияние аГПП-1 на АД, как эксенатид, так и лираглутид снижали систолическое АД (САД) и в меньшей степени диастолическое АД (ДАД), по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами (инсулином гларгин, глимепиридом, ситаглиптином) [9]. Что касается влияния ВЖБ на АД, то существует небольшое количество исследований, отметивших снижение АД при использовании этого метода лечения, однако авторы не исследовали зависимость между уменьшением массы тела и снижением АД [10, 17].

Между тем мы не обнаружили исследований, сравнивавших эти два метода между собой, поэтому **целью** настоящей работы явилось сравнение влияния баллонирования желудка и терапии аГПП-1 на разные компоненты МС, включая АГ, у больных СД2.

## Материалы и методы

В открытом сравнительном рандомизированном проспективном исследовании приняли участие 19 пациентов (11 женщин, 8 мужчин) старше 18 лет с СД2 и ожирением, с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>. К критериям не включения отнесены: некомпенсированный гипотиреоз, эндогенный гиперкортицизм, противопоказания к установке ВЖБ (воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе неустраняемый эзофагит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, большие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, болезнь Крона, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, варикозное расширение вен пищевода, желудка, телеангиоэктазии, врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта (атрезия, стенозы), стриктура и дивертикул глотки и пищевода, операции на желудке и ки-

шечнике в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология, психические расстройства, алкоголизм, наркомания, аллергическая реакция на силикон, беременность или кормление грудью) и терапии аГПП-1 (гиперчувствительность, СД 1 типа, диабетический кетоацидоз, панкреатит в анамнезе, почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин), тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта с сопутствующим гастропарезом, возраст до 18 лет). На каждом запланированном визите (0, 2, 6, 12 и 24 неделя исследования) оценивались антропометрические показатели, уровень САД и ДАД, количество и дозы антигипертензивных и сахароснижающих препаратов. В процессе наблюдения у больных, достигших

целевых уровней АД/гликемии и ниже, разрешалось снижение доз и/или количества препаратов с обязательным учетом этих изменений. Исходно и через 24 недели проводилось лабораторное обследование, характеризующее метаболический контроль СД, расчет индекса НОМА.

Методом несимметричной монеты все пациенты были рандомизированы на 2 группы наблюдения. Первой группе из 10 человек (в том числе 4 мужчины, 6 женщин) был эндоскопически установлен ВЖБ («МедСил», Россия). Второй группе, состоящей из 9 человек (4 мужчины, 5 женщин), в комбинацию к сахароснижающей терапии добавляли подкожное введение аГПП-1 (эксенатид в стартовой дозе 5 мкг дважды в день с увеличением дозы

Таблица 1

## ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

| Показатель                                                       | 1 группа<br>(установка ВЖБ),<br>n = 10 | 2 группа<br>(терапия аГПП-1),<br>n = 9 | p     |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Возраст, годы (Ме [25; 75])                                      | 54 [48; 61]                            | 52 [48,5; 60]                          | 0,787 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Ме [25; 75])                             | 44,7 [41; 51,7]                        | 42,1 [39; 51,9]                        | 0,397 |
| ОТ, см (Ме [25; 75])                                             | 139 [132,8; 147]                       | 140 [115,5; 149]                       | 0,427 |
| ОБ, см (Ме [25; 75])                                             | 131,5 [128,3; 144,8]                   | 134 [112,5; 147]                       | 0,507 |
| ОТ/ОБ (Ме [25; 75])                                              | 1,05 [1,0; 1,1]                        | 1,03 [0,96; 1,1]                       | 0,521 |
| ОТ у женщин, см (Ме [25; 75])                                    | 140 [126,8; 151,8]                     | 140,0 [114,5; 148,0]                   | 0,481 |
| ОТ у мужчин, см (Ме [25; 75])                                    | 138 [134,8; 145]                       | 136,5 [118,3; 154,0]                   | 0,777 |
| ОБ у женщин, см (Ме [25; 75])                                    | 139 [128,3; 151,5]                     | 145,0 [115,5; 147,0]                   | 0,516 |
| ОБ у мужчин, см (Ме [25; 75])                                    | 130 [121,0; 132,3]                     | 123,0 [111,3; 145,3]                   | 0,905 |
| ОТ/ОБ у женщин (Ме [25; 75])                                     | 1,03 [0,9; 1,1]                        | 0,97 [0,94; 1,03]                      | 0,428 |
| ОТ/ОБ у мужчин (Ме [25; 75])                                     | 1,09 [1,03; 1,15]                      | 1,08 [1,05; 1,12]                      | 0,840 |
| Гликемия натощак, ммоль/л (Ме [25; 75])                          | 7,8 [6,8; 8,8]                         | 9,5 [7,3; 10,4]                        | 0,049 |
| HbA1c, % (Ме [25; 75])                                           | 7,8 [6,8; 8,9]                         | 8,4 [8,2; 8,8]                         | 0,474 |
| НОМА-IR (Ме [25; 75])                                            | 8,8 [3,9; 11,2]                        | 7,3 [4,9; 9,2]                         | 0,902 |
| САД, мм рт. ст. (Ме [25; 75])                                    | 140 [132,8; 156,8]                     | 152 [122,5; 158,5]                     | 0,943 |
| ДАД, мм рт. ст. (Ме [25; 75])                                    | 90,5 [85; 102]                         | 93 [79,5; 98]                          | 0,760 |
| Терапия сенситайзером (метформин), % (n)                         | 80 (8)                                 | 100 (9)                                | 0,474 |
| Терапия секретогогами (препарат сульфонилмочевины, иДПП-4, % (n) | 40 (4)                                 | 55,6 (5)                               | 0,656 |
| Инсулинотерапия, % (n)                                           | 40 (4)                                 | 22,2 (2)                               | 0,628 |
| Терапия ингибиторами РАС, % (n)                                  | 100 (10)                               | 88,9 (8)                               | 0,474 |
| Терапия АК, % (n)                                                | 30 (3)                                 | 0 (0)                                  | 0,211 |
| Терапия диуретиками, % (n)                                       | 50 (5)                                 | 33,3 (3)                               | 0,650 |
| Терапия ББ, % (n)                                                | 30 (3)                                 | 66,7 (6)                               | 0,179 |
| Терапия препаратами центрального действия, % (n)                 | 0 (0)                                  | 22,2 (2)                               | 0,211 |

**Примечание:** ВЖБ — внутрижелудочный баллон; аГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; HbA1c — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; СМ — сульфонилмочевина; иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа; РАС — ренин-ангиотензиновая система; АК — антагонист кальция; ББ — бета-блокатор; p — значимость различий между группами.

препарата до 10 мкг дважды в день через 2 недели от начала лечения). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 63 от 14.04.2014). Исходная характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

У всех участников исследования имели место: абдоминальный тип ожирения, АГ, СД2. В группе пациентов, получающих терапию аГПП-1, исходно статистически значимо выше уровень глюкозы натощак ( $p = 0,049$ ), по другим параметрам, включая сахароснижающую и антигипертензивную терапию, статистически значимых различий между группами не было. Наличие ожирения определялось по величине ИМТ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, 2000). ИМТ рассчитывался по формуле: масса тела (кг) / рост (м)<sup>2</sup>. Для оценки типа ожирения проводилось измерение окружности талии (ОТ) сантиметровой лентой в горизонтальной плоскости на уровне середины расстояния

между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по средне-подмышечной линии. Абдоминальный тип ожирения диагностировался согласно рекомендациям Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, 2006), если ОТ пациента был равен 94 см для мужчин и 80 см для женщин либо превышал эти величины соответственно. Измерение АД проводилось согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2013). Уровень HbA1c определялся методом аффинной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10, единицы измерения — %. Оценка инсулина осуществлялась иммуноферментным методом на анализаторе «ARCHITECT I 1000SR» компании Abbott (США), единицы измерения мкМЕ/л. Глюкоза плазмы натощак определялась глюкозо-оксидазным методом на анализаторе «Cobas c311» (Roche, Германия), единицы измерения ммоль/л, далее рассчитывался индекс резистентности к инсулину по малой модели гомеостаза — НОМА (Homeostasis Model Assessment), предложенной Matthews D. R. и соавторами (1985) с определени-

Таблица 2

**ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

| Показатель                                   | 1 группа<br>(установка ВЖБ),<br>n = 10 |                            |       | 2 группа<br>(терапия аГПП-1),<br>n = 9 |                              |         |
|----------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|-------|----------------------------------------|------------------------------|---------|
|                                              | до лечения                             | через 24 недели<br>лечения | p     | до лечения                             | через 24 неде-<br>ли лечения | p       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br>(Me [25;75])       | 44,7<br>[41; 51,7]                     | 39,4<br>[34,7; 46,9]       | 0,001 | 42,1<br>[39; 51,9]                     | 39,3<br>[36,3; 48,3]         | < 0,001 |
| ОТ, см<br>(Me [25;75])                       | 139<br>[132,8; 147]                    | 128<br>[120; 136]          | 0,001 | 140<br>[115,5; 149]                    | 134,0<br>[108,5; 142,5]      | < 0,001 |
| ОБ, см<br>(Me [25;75])                       | 131,5 [128,3;<br>144,8]                | 126,5<br>[116,8; 133]      | 0,05  | 134<br>[112,5; 147]                    | 130,0<br>[110,5; 142,0]      | < 0,001 |
| Гликемия натощак,<br>ммоль/л<br>(Me [25;75]) | 7,8<br>[6,8; 8,8]                      | 6,0<br>[5,7; 6,4]          | 0,001 | 9,5<br>[7,3; 10,4]                     | 6,2<br>[5,7; 7,2]            | 0,005   |
| HbA1c, %<br>(Me [25;75])                     | 7,8<br>[6,8; 8,9]                      | 6,5<br>[5,6; 7,1]          | 0,04  | 8,4<br>[8,2; 8,8]                      | 7,4<br>[5,9; 7,7]            | 0,008   |
| НОМА-IR<br>(Me [25;75])                      | 8,8<br>[3,9; 11,2]                     | 4,1<br>[3,0; 10,5]         | 0,823 | 7,3<br>[4,9; 9,2]                      | 3,3<br>[2,2; 4,2]            | < 0,001 |
| САД, мм рт. ст.<br>(Me [25;75])              | 140<br>[132,8; 156,8]                  | 130,5<br>[120,8; 134,3]    | 0,003 | 152<br>[122,5; 158,5]                  | 127,0<br>[117,5; 132,5]      | 0,009   |
| ДАД, мм рт. ст.<br>(Me [25;75])              | 90,5<br>[85; 102]                      | 80,0<br>[71,8; 83,3]       | 0,001 | 93<br>[79,5; 98]                       | 80,0<br>[77,5; 81,5]         | 0,003   |

**Примечание:** ВЖБ — внутрижелудочный баллон; аГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; HbA1c — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — значимость различий до и после лечения.

Таблица 3

**СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ГРУППАМИ**

| Показатель                                 | Δ 1 группа<br>(установка ВЖБ),<br>n = 10 | Δ 2 группа<br>(терапия аГПП-1),<br>n = 9 | p1–2  |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br>(Me [25; 75])    | 5,1 [2,4; 8,1]                           | 3,4 [2,7; 4,1]                           | 0,084 |
| ОТ, см<br>(Me [25; 75])                    | 10 [5,0; 14,3]                           | 7,0 [6,0; 8,5]                           | 0,179 |
| ОБ, см<br>(Me [25; 75])                    | 4,5 [2,0; 14,0]                          | 4,0 [2,5; 7,0]                           | 0,245 |
| Гликемия натощак, ммоль/л<br>(Me [25; 75]) | 1,6 [1,0; 2,8]                           | 2,2 [0,9; 4,7]                           | 0,371 |
| HbA1c, %<br>(Me [25; 75])                  | 1,1 [0,5; 2,0]                           | 1,0 [0,8; 1,9]                           | 0,838 |
| САД, мм рт. ст.<br>(Me [25; 75])           | 17,0 [7,8; 26,3]                         | 20,0 [4,0; 33,0]                         | 0,797 |
| ДАД, мм рт. ст.<br>(Me [25; 75])           | 13,0 [6,5; 19,5]                         | 12,0 [1,5; 16,5]                         | 0,465 |

**Примечание:** ВЖБ — внутрижелудочный баллон; аГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; HbA1c — гликированный гемоглобин; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; Δ — различия показателя по сравнению с исходным значением; p<sub>1–2</sub> — значимость различий между 1 и 2 группами.

ем показателя НОМА-IR, вычисленный по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. На каждом визите с учетом уровня АД и данных дневника самоконтроля гликемии осуществлялась титрация антигипертензивных и сахароснижающих препаратов при необходимости. В конце исследования для статистической обработки данных пациенты были разделены на 2 группы: к первой относились те участники, у которых через 24 недели не потребовалось снижения доз и/или количества препаратов, ко второй группе — пациенты со сниженными дозами и/или количеством препаратов.

#### Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica» v.7.0. Описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для оценки различий между зависимыми выборками применялся непараметрический критерий Уилкоксона. С помощью рангового критерия Манна-Уитни оценивалась значимость различий независимых переменных. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся по Спирмену. Для сравнения номинальных переменных использовался  $\chi^2$  (точный критерий Фишера). Различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Все участники завершили исследование. В обеих группах осложнений в течение всего времени наблюдения не было. Через 24 недели как в группе пациентов, которым устанавливался ВЖБ, так и в группе лиц, получающих аГПП-1, отмечено статистически значимое снижение ИМТ, уменьшение ОТ и окружности бедер (табл. 2), однако различий динамики между обеими группами не было (табл. 3).

Состояние углеводного обмена у пациентов обеих групп оценивали, определяя уровень гликемии натощак и HbA1c. Была получена статистически значимая положительная динамика в обеих группах (табл. 2), однако существенных различий между первой и второй группой также не было (табл. 3).

Индекс НОМА статистически значимо уменьшился через 24 недели исследования только у пациентов, получавших терапию аГПП-1 (табл. 2).

Уровень САД и ДАД в обеих группах в конце исследования статистически значимо снизился (табл. 2), без существенных различий между группами (табл. 3). Это позволило уменьшить объем антигипертензивной терапии через 24 недели исследования у 40 % пациентов, подвергшихся баллонированию, и у 22,2 % больных, получающих терапию аГПП-1, разница между группами была статистически незначима ( $p = 0,628$ ). А также имело место снижение количества и/или доз

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

| Показатель                  | ВЖБ<br>(n = 10) |                  |       | аГПП-1<br>(n = 9) |                  |       |
|-----------------------------|-----------------|------------------|-------|-------------------|------------------|-------|
|                             | 1 степень АГ    | 2 и 3 степень АГ | p     | 1 степень АГ      | 2 и 3 степень АГ | p     |
| $\Delta$ САД,<br>мм рт. ст. | 10,5 ± 9,0      | 29,5 ± 13,7      | 0,028 | 15,5 ± 13,9       | 31,0 ± 19,0      | 0,2   |
| $\Delta$ ДАД,<br>мм рт. ст. | 8,8 ± 6,4       | 19,8 ± 4,3       | 0,018 | 7,2 ± 6,8         | 17,3 ± 3,2       | 0,048 |
| $\Delta$ САД, %             | 7,2 ± 5,8       | 17,8 ± 6,9       | 0,031 | 10,0 ± 9,0        | 17,7 ± 10,1      | 0,284 |
| $\Delta$ ДАД, %             | 9,5 ± 6,9       | 18,8 ± 3,5       | 0,04  | 7,3 ± 6,9         | 16,7 ± 2,9       | 0,025 |

**Примечание:** ВЖБ — внутрижелудочный баллон; аГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление;  $\Delta$  — различия показателя по сравнению с исходным значением; p — значимость различий до и после лечения.

сахароснижающих препаратов у 80 % участников после установки ВЖБ и у 44,4 % пациентов после терапии аГПП-1. Различия между ними также не достигли статистической значимости ( $p = 0,170$ ).

Учитывая литературные данные о более значимом снижении АД на терапии аГПП-1 у пациентов, имевших исходно более выраженную АГ, мы также провели анализ в подгруппах с разной степенью АГ. Так как АГ 3 степени диагностирована только у одного пациента в каждой группе лечения, подгруппы с АГ 2 и 3 степени были объединены. В группе баллонирования желудка было зафиксировано более значимое снижение как САД, так и ДАД, в подгруппе с исходно более высокими степенями АГ, в отличие от группы аГПП-1, где в подгруппе с исходно более высокими степенями АГ отмечалось более значимое снижение только ДАД (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа между снижением массы тела и АД значимые взаимосвязи были выявлены в группе баллонирования желудка (для САД  $r = 0,695$ ,  $p = 0,026$ , для ДАД  $r = 0,690$ ,  $p = 0,027$ ), но не в группе лиц, получавших аГПП-1 (для САД  $r = -0,152$ ,  $p = 0,696$ , для ДАД  $r = 0,027$ ,  $p = 0,945$ ).

### Обсуждение

В проведенном исследовании было отмечено сопоставимое снижение уровня АД и улучшение других метаболических параметров (ИМТ, ОТ, HbA1c) у пациентов с СД2 и ожирением при лечении аГПП-1 и при установке ВЖБ [11–16].

Наши данные совпадают с результатами других исследований, продемонстрировавших существенное снижение АД на терапии аГПП-1 у пациентов

с СД2 и сопутствующими АГ и ожирением или избыточной массой тела. В ранее упомянутом метаанализе [9] были отмечены две важные особенности препаратов этой группы: во-первых, было установлено, что наиболее значимое снижение САД на терапии аГПП-1, по сравнению с любым иным препаратом, отмечается в группах с наиболее высоким исходным АД; во-вторых, снижение АД происходит значительно раньше снижения массы тела, что авторы расценивают как свидетельство доминирующей роли механизмов влияния на АД данной группы препаратов, не зависящих от изменения массы тела, в частности, усиление натрийуреза. В нашем исследовании также отмечалось более значимое снижение ДАД у больных, получавших аГПП-1, с большими степенями АГ, и отсутствовала корреляция между уменьшением массы тела и снижением АД в этой лечебной группе.

По литературным данным, баллонирование желудка приводит к снижению как САД, так и ДАД у больных ожирением при наличии АГ [10, 17]. Мы оценили динамику АД у пациентов с СД2, имеющих АГ и ожирение или избыточную массу тела, и обнаружили, что у этих пациентов степень снижения АД сопоставима с результатами других исследователей. При данном варианте вмешательства авторы отмечали четкую ассоциацию между динамикой массы тела и АД. Так, в работе Crea N. с соавторами (2009), отметивших снижение АД при уменьшении массы тела в период лечения ВЖБ, при контрольном исследовании через 6 месяцев после извлечения баллона выявлены как увеличение массы тела, так и повышение АД, что свидетельствует о зависимости механизмов снижения АД от массы тела при данном виде лечения [18]. В нашем исследовании

также отмечалась положительная корреляционная зависимость между динамикой массы тела и снижением АД у пациентов с ВЖБ. Это позволяет предположить наличие разных механизмов снижения АД на фоне ВЖБ и при лечении аГПП-1. Учитывая тенденцию к более выраженному сокращению объема антигипертензивной и сахароснижающей терапии у пациентов на фоне установки ВЖБ, этот вид вмешательства может иметь приоритет в выборе метода лечения у больных с многокомпонентной терапией.

Ограничением данного исследования является небольшое количество участников исследования, что требует осторожности в интерпретации полученных результатов.

### Выводы

При установке ВЖБ и терапии аГПП-1 отмечается сопоставимая положительная динамика уровня массы тела, гликемического контроля, АД у пациентов с СД2 и сопутствующих АГ и ожирением или избыточной массой тела. У больных с АГ 2 и 3 степени происходит более выраженное снижение САД. При этом динамика уровня АД на фоне установки ВЖБ четко коррелирует со снижением массы тела в отличие от терапии аГПП-1, при которой такой связи не отмечалось.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Тимофеева Т. Н., Иванов В. М., Капустина А. В. и соавт. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006;4:45–50. [Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, Timofeeva TN, Ivanov VM, Kapustina AV et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and treatment efficacy in the population of Russian Federation. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2006;4:45–50. In Russian].
2. Красильникова Е. И., Баранова Е. И., Благосклонная Я. В. Особенности патогенеза артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2012;1:40–45. [Krasilnikova EI, Baranova EI, Blagosclonnaya YV. Pathogenetic features of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Systemnye Gipertenzii = System Hypertension. 2012;1:40–45. In Russian].
3. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Сердце. 2003;2(3):102–44. [Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and hypertension. Serdtse = Heart. 2003;2(3):102–44. In Russian].
4. Благосклонная Я. В., Красильникова Е. И., Шляхто Е. В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Ученые записки. 2002;9(3):111–115. [Blagosclonnaya YV, Krasilnikova EI, Shlyakhto EV. Metabolic cardiovascular syndrome. Uchenye Zapiski = Scientific Notes. 2002;9(3):111–115. In Russian].
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2000;342(13):905–912. doi: 10.1056/NEJM200003303421301
6. Solomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. Br Med J. 1991;302(6775):493–496.
7. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743–753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
8. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. J Am Diet Assoc. 2007;107(10):1755–1767.
9. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. Diabet Obes Metab. 2013;15(8):737–749. doi: 10.1111/dom.12085
10. Genco A, Bruni T, Doldi SB, Forestieri P, Marino M, Busetto L et al. BioEnterics intragastric balloon: the Italian experience with 2.515 patients. Obes Surg. 2005;15(8):1161–1164.
11. Forlano R, Ippolito AM, Iacobellis A, Merla A, Valvano MR, Niro G et al. Effect of the BioEnterics intragastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. Gastrointest Endosc. 2010;71:927–933. doi: 10.1016/j.gie.2009.06.036
12. Yasawy MI, Al-Quorain AA, Hussameddin AM, Yasawy ZM, Al-Sulaiman RM. Obesity and gastric balloon. J Family Community Med. 2014;21(3):196–199. doi: 10.4103/2230–8229.142977
13. Mathus-Vliegen EM, Eichenberger RI. Fasting and meal-suppressed ghrelin levels before and after intragastric balloons and balloon-induced weight loss. Obes Surg. 2014;24(6):909–915. doi: 10.1007/s11695–013–1053–5
14. Konopko-Zubrzycka M, Baniukiewicz A, Wróblewski E, Kowalska I, Zarzycki W, Górka M et al. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1644–1649. doi:10.1210/jc.2008–1083
15. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. PloS One. 2015;10(6):e0126769. doi: 10.1371/journal.pone.0126769
16. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. J Diabetes Res. 2015;2015:157201. doi:10.1155/2015/157201
17. Zerrweck C, Maunoury V, Caiazzo R, Branche J, Dezfoulan G, Bulois P et al. Preoperative weight loss with intragastric balloon decreases the risk of significant adverse outcomes of laparoscopic gastric bypass in super-super obese patients. Obes Surg. 2012;22(5):777–782. doi: 10.1007/s11695–011–0571–2
18. Crea N, Pata G, Della Casa D, Minelli L, Maifredi G, Betta ED et al. Improvement of metabolic syndrome following intragastric balloon: 1 year follow-up analysis. Obes Surg. 2009;19(8):1084–1088. doi:10.1007/s11695–009–9879–6

#### Информация об авторах

Мельникова Екатерина Вячеславовна — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии института эндокринологии, доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Неймарк Александр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information

Ekaterina V. Melnikova, MD, PhD, Researcher, Research Department for Diabetology, Endocrinology Institute, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Alina Y. Babenko, MD, PhD, DSc, Head, Research Department for Diabetology, Endocrinology Institute, Associate Professor, Department of Internal Diseases, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandr E. Neymark, MD PhD, Leading Researcher, Research Department for Metabolic Syndrome, Endocrinology Institute, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

## Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью

А. С. Морголь, Л. В. Янковская

Учреждение образования «Гродненский государственный  
медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

### Контактная информация:

Морголь Андрей Сергеевич,  
УО «Гродненский государственный  
медицинский университет»,  
ул. Лиможа, д. 25, г. Гродно, Респуб-  
лика Беларусь, 230005.  
Тел.: +375-152-70-46-31.  
E-mail: poliklinika.grsmu@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
25.03.16 и принята к печати 11.05.16.*

### Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Дополнительным фактором, вносящим вклад в развитие патологии сосудов и сердца, служит дефицит витамина D; в то же время данных о взаимосвязи уровня витамина D с состоянием миокарда у пациентов с ХСН недостаточно. **Целью исследования** было оценить уровень витамина D в плазме крови у лиц с ХСН, изучить его влияние на морфофункциональное состояние миокарда. **Материалы и методы.** Обследовано 124 пациента с ХСН I–II функционального класса и 16 лиц группы контроля без ХСН. Всем пациентам проводилась оценка уровня общего витамина D (25(OH)D total методом иммуноферментного анализа) и эхокардиография на аппарате Logiq P5 (США). **Результаты.** Средний уровень 25(OH)D в плазме крови пациентов с ХСН составил 16,6 (10,9; 23,7) нг/мл и был ниже ( $p = 0,01$ ), чем в группе контроля — 42,1 (27,8; 49,6) нг/мл. Все пациенты с ХСН были разделены по уровню 25(OH)D в плазме крови согласно центильному распределению на группу I ( $LQ_0-UQ_{25}$ ) с уровнем 25(OH)D до 10,9 нг/мл, группу II ( $LQ_{25}-UQ_{75}$ ) с уровнем 25(OH)D 10,9–23,7 нг/мл и группу III ( $LQ_{75}-UQ_{100}$ ) с уровнем 25(OH)D 23,7 нг/мл и выше. Уровень систолического артериального давления (САД) в группе I был выше, чем в группе III ( $p = 0,04$ ), а в группе контроля — ниже, чем во всех группах пациентов с ХСН ( $p < 0,05$ ). Размеры аорты и ее отделов, левого предсердия, показатели конечного систолического объема, конечного диастолического объема (КДО), толщина передней и задней стенок левого желудочка (ЛЖ) в систолу были больше в группе I, по сравнению с группой II и III и с контрольной группой. Установлены отрицательные корреляции между уровнем 25(OH)D в плазме крови с показателями КДО ( $R = -0,24$ ;  $p = 0,03$ ), ударного объема ( $R = -0,28$ ;  $p = 0,01$ ), размером аорты на уровне аортального клапана (АК) ( $R = -0,39$ ;  $p = 0,0002$ ), восходящего отдела аорты ( $R = -0,31$ ;  $p = 0,02$ ) и дуги аорты ( $R = -0,41$ ;  $p = 0,002$ ), а также с толщиной передней стенки ЛЖ ( $R = -0,36$ ;  $p = 0,004$ ) и задней стенки ЛЖ в систолу ( $R = -0,27$ ;  $p = 0,01$ ) во всей группе пациентов с ХСН. Также нами установлена положительная корреляция между уровнем САД и размером аорты на уровне АК ( $R = 0,44$ ;

$p = 0,00003$ ) и восходящего отдела аорты ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,006$ ). **Выводы.** Установленные нами ассоциации уровня витамина D в плазме крови с морфофункциональным состоянием миокарда указывают на отрицательное влияние сниженного уровня витамина D на сократительную функцию миокарда, размеры аорты и размеры передней и задней стенок ЛЖ.

**Ключевые слова:** витамин D, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, миокард

Для цитирования: Морголь А. С., Янковская Л. В. Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):169–176. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-169-176.

## The association between vitamin D and myocardial structure and function in congestive heart failure

A. S. Morgol, L. V. Yankovskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

### Corresponding author:

Andrey S. Morgol,  
Grodno State Medical University,  
25 Limozha street, Grodno,  
230005 Belarus.  
Phone: +375–152–70–46–31.  
E-mail: poliklinika.grsmu@mail.ru

Received 25 March 2016;  
accepted 11 May 2016.

### Abstract

**Objective.** Chronic heart failure (CHF) is the most common complication of cardiovascular system diseases associated with unfavorable prognosis. Vitamin D deficiency is an additional factor contributing to the development of cardiovascular pathology. Current evidence on the relationship between vitamin D and the state of the myocardium in patients with CHF is insufficient. The aim of the study was to assess the plasma level of vitamin D in CHF patients and to evaluate its impact on the morphological and functional state of the myocardium. **Design and methods.** The study involved 124 patients with CHF I–II functional class and 16 control subjects without CHF. In all patients, vitamin D level was assessed (25(OH)D total by ELISA) and echocardiography on the apparatus Logiq P5 (USA) was performed. **Results.** The average plasma level of 25 (OH)D in CHF patients was 16,6 (10,9; 23,7) ng/mL that was significantly lower ( $p = 0,01$ ) than in the control group 42,1 (27,8; 49,6) ng/mL. All patients with CHF were divided by the plasma level of 25 (OH)D according to centile distribution into group I ( $LQ_0$ – $UQ_{25}$ ) with level of 25 (OH)D 10,9 ng/ml, group II ( $LQ_{25}$ – $UQ_{75}$ ) with level 25 (OH)D 10,9–23,7 ng/ml, and group III ( $LQ_{75}$ – $UQ_{100}$ ) with level of 25 (OH)D 23,7 ng/ml and above. Systolic blood pressure (SBP) was significantly higher in group I than in group III ( $p = 0,04$ ), and in the control group this value was significantly lower than in all groups of CHF patients ( $p < 0,05$ ). Dimensions of the aorta and its sections, left atrium, parameters of end-systolic volume, end-diastolic volume (EDV), thickness of the anterior and posterior left ventricle wall during systole were significantly higher in group I as compared to group II, III and the control group. There is a negative correlation between the plasma level of 25 (OH)D and EDV ( $R = -0,24$ ;  $p = 0,03$ ), systolic output ( $R = -0,28$ ;  $p = 0,01$ ), dimensions of the aorta at aortal valve (AV) ( $R = -0,39$ ;  $p = 0,0002$ ), ascending aorta ( $R = -0,31$ ;  $p = 0,02$ ) and aortic arch ( $R = -0,41$ ;  $p = 0,002$ ), parameters of anterior ( $R = -0,36$ ;  $p = 0,004$ ) and posterior left ventricular wall thickness during systole ( $R = -0,27$ ;  $p = 0,01$ ) in all patients with CHF. Also, there is a positive correlation between SBP and aorta dimensions at the AV level

( $R = 0,44$ ;  $p = 0,00003$ ) and ascending aorta ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,006$ ). **Conclusions.** Found association of vitamin D plasma levels with structural and functional state of the myocardium indicates the negative impact of vitamin D deficiency on myocardial contractile function, dimensions of the aorta and anterior and posterior walls of the left ventricle.

**Key words:** vitamin D, chronic heart failure, echocardiography, myocardium

*For citation: Morgol AS, Yankovskaya LV. The association between vitamin D and myocardial structure and function in congestive heart failure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):47–54. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-169-176.*

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на очевидные достижения последних десятилетий в области изучения ее патогенеза и терапевтических методов коррекции, остается самым распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Уже через год после развития ХСН в живых остается 50–70 % пациентов, и лишь меньшая их часть переживает пятилетний период [1]. По данным Фрамингемского исследования, пятилетняя летальность среди мужчин после появления ХСН достигала 62 %, среди женщин — 42 % [2].

По современным представлениям, дополнительным фактором, вносящим вклад в развитие патологии сосудов и сердца, служит дефицит витамина D, рецепторы к которому (VDR) расположены более чем в 40 тканях-мишенях, в том числе и на кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [3, 4]. По мнению ряда исследователей, взаимодействие витамина D с ССС включает его влияние на сократительную функцию миокарда, регуляцию кровяного давления, ремоделирование сердца и снижение гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [5–7]. Согласно имеющимся экспериментальным данным, устранение дефицита витамина D уменьшает гипертрофию миокарда и улучшает течение артериальной гипертензии (АГ) [7].

Особую роль во влиянии на ССС имеет участие витамина D в предотвращении атеросклероза. Одним из механизмов развития последнего в настоящее время считается воспалительный процесс, при котором, как правило, наблюдаются низкие уровни витамина D [8]. Кроме того, низкие уровни витамина D в крови увеличивают риск развития тяжелых форм ишемической болезни сердца: у пациентов с дефицитом витамина D частота развития ХСН почти вдвое превышает показатели распространенности заболевания по сравнению с пациентами с достаточным уровнем витамина D в крови [9].

В настоящее время имеется крайне ограниченное количество данных о взаимосвязи уровня витамина D в плазме крови и состоянием миокарда у пациентов с ХСН.

**Цель исследования** — оценить уровень витамина D в плазме крови у лиц с ХСН, изучить его ассоциацию с морфофункциональным состоянием миокарда.

## Материалы и методы

Обследовано 124 пациента (43,5 % мужчин, 56,5 % женщин), жителей городов Гродно и Волковыск, с ХСН I–II функционального класса (ФК), которая развилась на фоне ишемической болезни сердца и/или АГ. Средний возраст составил  $63,5 \pm 8,9$  года. Группу контроля составили 16 лиц без ХСН (31,2 % мужчин, 68,8 % женщин, средний возраст  $59,5 \pm 7,4$  года). Критериями исключения были: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, прием гормональных препаратов, сахарный диабет, онкологические заболевания.

Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование с определением антропометрических параметров. Для подтверждения ФК ХСН в соответствии с классификацией NYHA [10] и согласно национальным рекомендациям Республики Беларусь [11] всем пациентам проводился тест 6-минутной ходьбы. При проведении теста пациенту необходимо пройти как можно большую дистанцию в удобном темпе за 6 минут по размеченному через 1 метр коридору. Пройденная пациентом за 6 минут дистанция, соответствующая 0 ФК ХСН, составляет  $> 551$  м, I ФК ХСН — 426–550 м, II ФК ХСН — 301–425 м, III ФК ХСН — 151–300 м, IV ФК ХСН —  $< 150$  м. На момент включения в исследование все пациенты получали комплексную патогенетическую терапию ХСН согласно национальным рекомендациям Республики Беларусь [11].

Проводился опрос исследуемых лиц на предмет экзогенного потребления витамина D с продуктами питания, богатыми витамином D (масло печени трески, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, рыбий жир), а также с содержащими витамин D препаратами.

Оценку уровня общего витамина D в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с определением содержания общего

25-гидроксид-холекальциферола (25(OH)D total = 25(OH)D<sub>3</sub> + 25(OH)D<sub>2</sub>). Содержание 25(OH)D в плазме крови > 30 нг/мл расценивалось как оптимальное, 20–29 нг/мл — как недостаточность, менее 20 нг/мл — как дефицит, менее 10 нг/мл — как выраженный дефицит [12, 13]. Забор крови для определения 25(OH)D в плазме крови всем исследуемым проводился в период с октября по декабрь.

Для морфофункциональной оценки сердца всем пациентам проводилась эхокардиография (Эхо-КГ) на аппарате Logiq P5 (США) с кардиологическим датчиком 3 мГц. В «М» режиме и «В» режиме оценивались такие показатели, как размеры аорты на уровне аортального клапана (АК), восходящего отдела аорты, дуги аорты, нисходящего отдела аорты, передне-задний размер левого предсердия, конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, размеры межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу, толщина передней стенки ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу, масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0» (SN AXAR207F394425FA-Q). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при распределении, отличном от нормального — в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ–UQ]. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ по критерию Спирмана (R). Отличия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний уровень 25(OH)D в плазме крови пациентов с ХСН составил 16,6 (10,9; 23,7) нг/мл

и был ниже ( $p = 0,01$ ), чем в группе контроля 42,1 (27,8; 49,6) нг/мл.

Все пациенты с ХСН были разделены по уровню 25(OH)D в плазме крови согласно центильному распределению на 3 группы. Группу I составил 31 пациент (48,4% мужчин, 51,6% женщин, средний возраст  $61,4 \pm 8,9$  года) с уровнем 25(OH)D, соответствующим 0–25 центилю — до 10,9 нг/мл, средний уровень 8,6 (7,5; 8,9) нг/мл, что соответствовало выраженному дефициту витамина D в организме. Группу II составили 62 пациента (40,3% мужчин, 59,7% женщин, средний возраст  $62,8 \pm 6,8$  года) с уровнем 25(OH)D, соответствующим 25–75 центилю: 10,9–23,7 нг/мл, средний — 16,6 (13,6; 19,3) нг/мл. Группу III составил 31 пациент (41,9% мужчин, 58,1% женщин, средний возраст  $65 \pm 8,4$  лет) с уровнем 25(OH)D, соответствующим 75–100 центилю: 23,7 нг/мл и выше, средний — 29,1 (26,0; 35,1) нг/мл.

Исходя из данных в таблице 1, можно утверждать, что группы были сопоставимы по антропометрическим параметрам, кроме показателя систолического артериального давления (САД), который в группе с выраженным дефицитом 25(OH)D в плазме крови был выше, чем в группе III ( $p = 0,04$ ), а в группе контроля был значимо ниже, чем во всех группах пациентов с ХСН ( $p < 0,05$ ). Также группы были сопоставимы по приему ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, диуретиков, ацетилсалициловой кислоты и статинов. По результатам опроса было выявлено, что никто из исследуемых лиц не употребляет в пищу продукты, богатые витамином D, а также не принимает содержащие витамин D препараты на регулярной основе.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, размеры аорты и ее отделов, размеры левого предсердия, показатели КСО, КДО, толщина перед-

Таблица 1

**АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ПОКАЗАТЕЛИ ТЕСТА 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ, СИСТОЛИЧЕСКОЕ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В ГРУППАХ, РАЗДЕЛЕННЫХ ПО ЦЕНТИЛЬНОМУ РАСПРЕДЕЛЕНИЮ 25(OH)D В ПЛАЗМЕ КРОВИ**

| Показатель                | Группа I              | Группа II             | Группа III            | Группа контроля   |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| 25(OH)D, нг/мл            | $\leq 10,9$           | 10,9–23,7             | $\geq 23,7$           | 42,1 (27,8; 49,6) |
| Рост, см                  | $168,4 \pm 10,6$      | $167,6 \pm 9,5$       | $166,0 \pm 9,8$       | $166,1 \pm 10,0$  |
| Масса тела, кг            | $81,2 \pm 16,3$       | $82,4 \pm 10,6$       | $79,5 \pm 13,5$       | $77,0 \pm 11,1$   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>    | $28,5 \pm 4,0$        | $28,7 \pm 3,9$        | $28,8 \pm 4,0$        | $27,7 \pm 4,7$    |
| САД, мм рт. ст.           | $142,0 \pm 17,7^{*3}$ | $138,0 \pm 16,0^{\#}$ | $134,2 \pm 14,3^{\#}$ | $126,5 \pm 15,4$  |
| ДАД, мм рт. ст.           | $88,2 \pm 11,5$       | $87,6 \pm 11,0$       | $85,0 \pm 9,1$        | $86,7 \pm 11,1$   |
| Тест 6-минутной ходьбы, м | $427,8 \pm 48,5$      | $430,4 \pm 52,2$      | $416,3 \pm 48,7$      |                   |

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; # — значимое отличие с группой контроля ( $p < 0,05$ ); 3 — значимое различие с группой III ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**ДАННЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ГРУППАХ,  
РАЗДЕЛЕННЫХ ПО ЦЕНТИЛЬНОМУ РАСПРЕДЕЛЕНИЮ 25(ОН)D В ПЛАЗМЕ КРОВИ**

| Показатель                           | Группа I                            | Группа II                   | Группа III     | Группа контроля |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------|
| Аорта на уровне (АК), мм             | 34 (29,5; 37,5) <sup>#,2,3</sup>    | 32,5 (29; 35) <sup>#</sup>  | 30 (29; 32)    | 28 (28; 29)     |
| Восходящий отдел аорты, мм           | 32,5 (31; 39) <sup>#</sup>          | 31,5 (30; 34)               | 30,5 (30; 32)  | 29 (28; 30)     |
| Дуга аорты, мм                       | 26 (25; 28) <sup>#,2,3</sup>        | 25 (24; 26)                 | 24 (24; 25)    | 24 (24; 25)     |
| Нисходящий отдел аорты, мм           | 23 (23; 24)                         | 23 (22; 24)                 | 23 (23; 24)    | 23 (23; 24)     |
| Передне-задний размер ЛП, мм         | 39,5 (34; 48,5) <sup>#,2,3</sup>    | 37,5 (34; 42)               | 37 (32; 41)    | 34 (31; 37)     |
| КДО, мл                              | 136 (104; 191) <sup>#,2,3</sup>     | 119 (103; 134) <sup>#</sup> | 107 (100; 126) | 103 (97; 126)   |
| КСО, мл                              | 43 (37; 76) <sup>#,2</sup>          | 42 (37; 50)                 | 42 (37; 54)    | 42 (31; 49)     |
| УО, мл                               | 86,2 (66,5; 100,5) <sup>#,2,3</sup> | 73,5 (67; 81) <sup>#</sup>  | 67 (64; 76)    | 65 (64; 77)     |
| ФВ, %                                | 63 (58,5; 66)                       | 63,5 (60; 65)               | 62 (61; 64)    | 64 (62; 65)     |
| МЖП (д), мм                          | 12 (11; 14)                         | 13 (12; 13)                 | 12 (12; 13)    | 11 (10; 14)     |
| МЖП (с), мм                          | 16 (14,5; 18,5)                     | 16 (15; 17)                 | 16 (15; 17)    | 15 (14; 17)     |
| Толщина передней стенки, мм          | 4 (3; 4) <sup>#,3</sup>             | 3,35 (3; 4) <sup>#,3</sup>  | 3 (3; 3)       | 3 (3; 2,75)     |
| Толщина задней стенки в диастолу, мм | 12 (11; 12)                         | 12 (11; 13)                 | 12 (11; 13)    | 11 (11; 13)     |
| Толщина задней стенки в систолу, мм  | 17 (16; 18)                         | 16 (15; 18)                 | 16 (15; 17)    | 15 (13; 17)     |
| Масса миокарда ЛЖ, г                 | 216 (169; 262)                      | 244 (209; 274)              | 247 (220; 279) | 210 (180; 226)  |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>             | 110,5 (92; 137,5)                   | 119 (105; 136)              | 126 (110; 139) | 109 (96; 114)   |

**Примечание:** АК — аортальный клапан; ЛП — левое предсердие; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; ФВ — фракция выброса; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛЖ — левый желудочек; ИММ — индекс массы миокарда; # — значимое отличие с группой контроля ( $p < 0,05$ ); 2 — значимое различие с группой II ( $p < 0,05$ ); 3 — значимое различие с группой III ( $p < 0,05$ ).

ней и задней стенки ЛЖ в систолу были существенно больше в группе с выраженным дефицитом витамина D в организме (группа I) по сравнению с группами с более высоким его уровнем (группа II и III), а также по сравнению с контрольной группой. Нами была установлена отрицательная корреляция между уровнем 25(ОН)D в плазме крови с показателями КДО ( $R = -0,24$ ;  $p = 0,03$ ), УО ( $R = -0,28$ ;  $p = 0,01$ ), размером аорты на уровне АК ( $R = -0,39$ ;  $p = 0,0002$ ), восходящего отдела аорты ( $R = -0,31$ ;  $p = 0,02$ ) и дуги аорты ( $R = -0,41$ ;  $p = 0,002$ ), а также с толщиной передней стенки ЛЖ ( $R = -0,36$ ;  $p = 0,004$ ) и задней стенки ЛЖ в систолу ( $R = -0,27$ ;  $p = 0,01$ ) во всей группе пациентов с ХСН. Также нами установлена положительная корреляция между уровнем САД и размером аорты на уровне АК ( $R = 0,44$ ;  $p = 0,00003$ ) и восходящего отдела аорты ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,006$ ).

### Обсуждение

В исследованиях последнего времени было выявлено, что дефицит витамина D может являться фактором, влияющим на течение таких заболева-

ний и состояний, как АГ, ХСН, дилатация аорты и заболевания периферических артерий [14–18]. В ряде исследований была показана обратная зависимость между артериальным давлением и уровнем витамина D [18, 19]. Витамин D обеспечивает регулирование артериального давления и предотвращает гипертрофию сердца путем ингибирования активации ренина, препятствует образованию сосудистой кальцификации и осуществляет кардиопротекторное действие посредством предотвращения вторичного гиперпаратиреоза [18]. Активация VDR в кардиомиоцитах оказывает положительное влияние на функцию сердца и сократительную способность миокарда у животных [20, 21]. В исследованиях человеческой популяции дефицит витамина D был связан с наличием сердечной недостаточности [22]. Однако лишь немногие исследования изучали влияние уровней витамина D на морфофункциональное состояние миокарда.

Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на взаимосвязь низкого уровня 25(ОН)D в плазме крови с отдельными показателями ЭхоКГ

у пациентов с ХСН. Так, в группе лиц с выраженным дефицитом витамина D в организме были повышены параметры КДО, КСО и УО, а также отмечена отрицательная взаимосвязь уровня 25(ОН)D в плазме крови с показателями КДО и УО, что свидетельствует о возможном отрицательном влиянии сниженного уровня витамина D на систолическую функцию миокарда и о создании дополнительных условий для перегрузки сердца объемом. Аналогичные данные были получены R. Mohammed с соавторами (2015), указывающие на ассоциацию низкого уровня витамина D в крови с ухудшением показателей КСО и конечно-систолических размеров стенки ЛЖ [23]. В то же время результаты исследования PIVUS показали, что более высокие концентрации циркулирующего витамина D были связаны с улучшением систолической функции ЛЖ и меньшим конечно-систолическим диаметром ЛЖ [24].

Нами установлена отрицательная взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D в плазме крови и размерами грудной аорты, а также увеличение размеров аорты на уровне АК и дуги у пациентов с ХСН в группе с выраженным дефицитом витамина D. Полученные данные согласуются с данными исследования у M. Demir и соавторов (2012), где также была установлена ассоциация уровня витамина D с увеличением размеров аорты у пациентов с дилатацией грудного отдела аорты [17]. Кроме того, по результатам отдельных исследований установлены взаимосвязи уровня 25 (ОН)D в плазме крови с диастолической дисфункцией ЛЖ у лиц со стабильной стенокардией [25].

Маркером субклинической диастолической дисфункции левого желудочка считается расширение корня аорты [26]. Выявленная нами взаимосвязь между уровнем САД и размерами грудного отдела аорты, а также повышенный уровень САД в группе с выраженным дефицитом витамина D могут вносить дополнительный вклад в формирование расширения аорты. Связь между высоким артериальным давлением и низким уровнем витамина D была отмечена в ряде исследований [27–30]. Известно, что АГ и атеросклероз являются факторами риска увеличения размеров аорты [31].

С учетом обнаруженных VDR в кардиомиоцитах было установлено прямое действие витамина D на миокард [32]. Так, в экспериментальных исследованиях при дефиците витамина D у животных развивалась гипертензия и гипертрофия миокарда [33]. Также в исследованиях на животных было обнаружено, что 1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> замедляет процессы старения кардиомиоцитов, регулирует их пролиферацию и ингибирует гипертрофию [34,

35]. Установленная нами отрицательная взаимосвязь уровня 25(ОН)D в плазме крови с толщиной передней и задней стенок ЛЖ в систолу указывают на возможное отрицательное влияние низкого уровня витамина D на формирование гипертрофии миокарда. Аналогичная взаимосвязь описывалась авторами в некоторых [36, 37], но не во всех [38] исследованиях.

## Выводы

Таким образом, полученные нами данные указывают на наличие ассоциации между сниженным уровнем витамина D и сократительной функцией миокарда, размерами аорты и размерами передней и задней стенок ЛЖ.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Список литературы / References

1. Булгак А. Г., Островский Ю. П., Рачок Л. В., Дубовик Т. А., Бельская М. И. Современный взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности. Кардиология в Беларуси. 2009;3(04):114–127. [Bulgak AG, Ostrovskiy YP, Rachok LV, Dubovik TA, Belskaya MI. Modern view on the problem of chronic heart failure. Kardiologia v Belarusi = Cardiology in Belarus. 2009;3(04):114–127. In Russian].
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность. 2007;8(1):2–36. [National guidelines of All-Russian Scientific Cardiology Society and Society of Cardiovascular Failure on diagnostics and management of chronic heart failure (2nd edition). Serdechnaya Nedostatochnost = Heart Failure. 2007;8(1):2–36. In Russian].
3. Шварц Г. Я.. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. РМЖ. 2009;17(7):477–86. [Shwarts ME. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction. RMJ = Russian Medical Journal. 2009;17(7):477–486. In Russian].
4. Поворознюк В. В., Снежицкий В. А., Янковская Л. В., Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Е. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журнал ГрГМУ. 2015;50(2):6–14. [Povoroznyuk VV, Snezhitskiy VA, Yankouskaya LV, Maylyan EA, Reznichenko NA, Maylyan D. E. Role of vitamin D in pathogenesis of cardiovascular diseases. Journal of Grodno State Medical University. 2015;50(2):6–14. In Russian].
5. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: A randomized double-blind controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(8):861–868.
6. Zia A, Komolafe BO, Moten M, Ahokas RA, McGee JE, William Rosenberg A et al. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. Am J Med Sci. 2011;341(2):113–118.
7. Gupta GK, Agrawal T, DelCore MG, Mohiuddin SM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. Exp Mol Pathol. 2012;93(1):82–90.
8. Murr C, Pilz S, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, Boehm BO et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation

and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chem Lab Med.* 2012;59(12):2205–2212.

9. Casteel B. More severe heart disease found in patients with vitamin D deficiency [Internet]. *Am Coll Cardiol*; 2014. Available from <https://www.sciencedaily.com/releases/2014/03/140327100810.htm>

10. Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2012;4(102), приложение 3:1–68. [Guidelines of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2012;4(102), Suppl. 3:1–68. In Russian].

11. Атрошенко Е. С., Курлянская Е. К. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные рекомендации. РНПЦ Кардиология. Минск; 2010. [Atroschenko ES, Curlianskaya EK. Diagnosis and treatment of chronic heart failure. National guidelines. Republican Research and Practice Centre Cardiology. Minsk; 2010. In Russian].

12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–281.

13. Плудовски П., Карчмаревич Э., Байер М., Картер Г., Хлебна-Сокол Д., Чех-Ковальска Ю. и др. Практические рекомендации по поступлению витамина Д и лечению его дефицита в центральной Европе — рекомендуемое потребление витамина Д среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина Д. Журнал ГрГМУ № 2 2014 с. 109–118. [Pludovski P, Karchmarevich E, Bayer M, Crater G, Khlebna-Sokol D, Chekh-Kovalska J et al. Practical recommendations for the intake of vitamin D and treatment of its deficiency in Central Europe — recommended intake of vitamin D in the general population and in risk groups for a deficiency of vitamin D. *Journal of Grodno State Med Univ.* 2014;2:109–118. In Russian].

14. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1678–1688.

15. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72–77.

16. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):60–64.

17. Demir M, Uyan U, Melek M. The relationship between vitamin D deficiency and thoracic aortic dilatation. *Vasa.* 2012;41(6):419–424. doi: 10.1024/0301-15626/a000219

18. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and non dipper hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2013;35(1):45–49.

19. Holick MF. Vitamin D: Important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J.* 2005;98(10):1024–1027.

20. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, Voors AA, van Gilst WH, Sillje HH et al. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;132:282–289.

21. Weishaar RE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. Direct and indirect effects. *Am J Physiol.* 1987;253(6 Pt 1):675–683.

22. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-

sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3927–3935.

23. Mohammed R, Haitham G, Alaa Mabrouk SO. Correlation between serum vitamin D level and cardiac function: Echocardiographic assessment. *Egypt Heart J.* 2015;67(4):299–305.

24. Fall T, Shiue I, Bergeaaf Geijerstam P, Sundström J, Arnlov J, Larsson A et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(9):985–991.

25. Akn F, Ayca B, Kose N, Celik O, Ylmaz Y, Akn MN et al. Serum vitamin D and c-reactive protein levels are independently associated with diastolic dysfunction. *J Investig Med.* 2014;62(1):43–48.

26. Masugata H, Senda S, Murao K, Okuyama H, Inukai M, Hosomi N et al. Aortic root dilatation as a marker of subclinical left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Int Med Res.* 2011;39(1):64–70.

27. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens.* 2011;24(3):253–262.

28. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55(5):1283–1288.

29. Жежун Л. В., Янковская Л. В., Ляликов С. А., Курбат М. Н. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина Д у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде. Журнал ГрГМУ. 2014;3:112–116. [Kezhun LV, Yankovskaya LV, Lyalikov SA, Kurbat MN. Daily profile of blood pressure with recovery of deficiency/insufficiency of vitamin D in women with arterial hypertension in early postmenopausal period. *Journal of Grodno State Med Univ.* 2014;3:112–116. In Russian].

30. Янковская Л. В., Снежицкий В. А., Поворознюк В. В., Ляликов С. А. Влияние на уровень 25-гидрокситамина Д и артериальное давление дополнительного приема холекальциферола при антигипертензивной терапии. Кардиология в Беларуси. 2015;5(42):140–150. [Yankovskaya LV, Snezhitsky VA, Povoroznyuk BB, Lyalikov SA. The effect of additional cholecalciferol supplementation with antihypertensive therapy on the level of 25-hydroxyvitamin D and blood pressure. *Cardiology in Belarus.* 2015;5(42):140–150. In Russian]

31. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;21(7):531–538.

32. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology.* 2008;149(2):558–564.

33. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol.* 1990;258(1 Pt 1):134–142.

34. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol — Heart Circul Physiol.* 1997;272(4):1751–1758.

35. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circul Res.* 2014;114:379–393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241

36. Assalin HB, Rafacho BP, dos Santos PP, Ardisson LP, Roscani MG, Chiuso-Minicucci F et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodelling. *Circ Heart Fail.* 2014;6(4):809–816.

37. Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association

with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(9):633–640.

38. Kamycheva E, Wilsgaard T, Schirmer H, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D and left ventricular systolic function in a nonsmoking population: the Tromso Study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(5):490–495.

**Информация об авторах**

Морголь Андрей Сергеевич — ассистент кафедры поликлинической терапии УО ГрГМУ;

Янковская Людмила Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии УО ГрГМУ.

**Author information**

Andrey S. Morgol, MD, Assistant Lecturer, Department of Outpatient Therapy, GrSMU;

Lyudmila V. Yankovskaya, MD, PhD, Head, Department of Outpatient Therapy, GrSMU.

## Взаимосвязь показателей суточного мониторингирования артериального давления со структурно-функциональными параметрами левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Е. А. Маковеева

Бюджетное учреждение высшего образования  
Ханты-Мансийского автономного округа — Югры  
«Сургутский государственный университет»,  
Сургут, Россия

### Контактная информация:

Маковеева Елена Анатольевна,  
БУ ВО Ханты-Мансийского автономно-  
го округа — Югры «Сургутский госу-  
дарственный университет», пр. Ленина,  
д. 1, Ханты-Мансийский автономный  
округ — Югра, Сургут, Россия, 628412.  
E-mail: makei-66@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
27.12.15 и принята к печати 07.04.16.

### Резюме

**Цель исследования** — выявить наиболее значимые показатели суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) в формировании структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) у больных гипертонической болезнью (ГБ). **Материалы и методы.** Обследованы 94 амбулаторных пациента, из них 55 мужчин, 39 женщин. Обследуемые были сопоставимы по возрасту, стажу и стадии ГБ, тяжести артериальной гипертензии, индексу массы тела. Средний возраст составил  $51 \pm 6$  лет. Обследуемым проведены СМАД, эхокардиография. **Результаты.** Наиболее значимая связь среднего артериального давления (АД) выявлена с индексом относительной толщины стенок и индексом массы миокарда ЛЖ. Пульсовое АД наиболее значимо коррелировало с показателем ранней диастолической дисфункции ЛЖ E/Em. **Выводы.** При оценке поражения органов-мишеней (сердца) целесообразно использовать интегральный показатель — среднее АД — как показатель постнагрузки на миокард ЛЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, структурно-функциональные изменения левого желудочка, показатели артериального давления

Для цитирования: Маковеева Е. А. Взаимосвязь показателей суточного мониторингирования артериального давления со структурно-функциональными параметрами левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):177–183. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-177-183.

## Interrelation of indicators of ambulatory blood pressure monitoring with structural and functional parameters of the left ventricle in hypertensive patients

E. A. Makoveeva

Surgut State University, Surgut, Russia

Corresponding author:

Elena A. Makoveeva,  
Surgut State University, 1 Lenin avenue,  
Khanty-Mansiysk — Yugra, Surgut,  
628412 Russia.  
E-mail: makei-66@mail.ru

Received 27 December 2015;  
accepted 7 April 2016.

### Abstract

**Objective.** To find the parameters of the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), which play a significant role for the development of the structural and functional changes of left ventricle (LV) in hypertensive patients. **Design and methods.** We included 94 hypertensive patients (55 males, 39 females), mean age —  $51 \pm 6$  years. ABPM and echocardiography were performed in all patients. **Results.** There was a significant relation between mean hemodynamic blood pressure (BP) and a relative wall thickness and LV myocardial mass index. Pulse BP significantly correlated with the early LV diastolic dysfunction. **Conclusions.** As an indicator of LV postload, mean hemodynamic BP might be used to determine the target organ (heart) damage.

**Key words:** arterial hypertension, structural and functional changes of left ventricle, blood pressure

*For citation:* Makoveeva EA. Interrelation of indicators of ambulatory blood pressure monitoring with structural and functional parameters of the left ventricle in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):177–183. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-177-183.

### Введение

Рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии 2013 года и Всероссийского научного общества кардиологов подчеркивают важность выявления субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ), в том числе структурно-функциональных параметров левого желудочка (ЛЖ), для стратификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений и определения тактики лечения [1].

Согласно национальным рекомендациям по артериальной гипертензии из гемодинамических показателей к факторам общего сердечно-сосудистого риска отнесено пульсовое артериальное давление (ПАД) у пожилых [2, 3]. Повышение систолического артериального давления (САД) и ПАД ускоряет повреждение артерий и ассоциировано с ПОМ [4].

В настоящее время истинное значение среднего гемодинамического артериального давления (АД) при гипертонической болезни (ГБ) еще не признано. Вместо него критериями болезни и лечения, в том числе целевым давлением, считают производные от среднего — САД и диастолическое АД (ДАД) [5]. Между тем среднее АД является важнейшей гемодинамической характеристикой системы кровообращения [6].

**Цель исследования** — выявить наиболее значимые показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в формировании структурно-функциональных изменений ЛЖ у больных ГБ.

### Материалы и методы

Обследованы 45 амбулаторных пациентов с диагнозом ГБ I стадии (мужчин — 24, женщин — 21), 49 — с ГБ II стадии (мужчин — 31, женщин — 18), подписавшие информированное добровольное согласие в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека, согласно пункту 4.6.1. приказа № 163 (ОСТ 91500.140001–2002) Минздрава России. Все пациенты принимали антигипертензивные препараты, включающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, тиазидные диуретики,  $\beta$ -блокаторы.

На фоне лечения всем пациентам проведено СМАД и эхокардиография (ЭхоКГ). СМАД проводилось при помощи системы длительной регистрации АД (Schiller, 2006), амбулаторных регистраторов АД BR-102 plus и программы MT-300. Измерения проводились каждые 15 минут днем и каждые 30 минут ночью, за ночное время принимался промежуток с 23 до 7 часов. Определяли среднесуточные, а также отдельно в дневные и ночные часы усредненные значения САД, ДАД, ПАД, среднего АД. В аускультативных измерениях среднее АД рассчитывалось следующим образом:  $АД_{ср} = ДАД + 1/3 (САД - ДАД)$ . В осциллометрических измерениях значение среднего АД — это значение, измеренное прибором.

ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате «Artida 4D» (Toshiba Medical Systems, 2008) в соот-

ветствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006). Исследование ЛЖ включало стандартные измерения размеров и объемов ЛЖ, толщины стенок, фракции выброса по методу Simpson. Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводился в двумерном режиме по алгоритму «площадь-длина» [7]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) вычисляли как отношение к площади поверхности тела идеальной фигуры соответствующего роста [8, 9]. Относительная толщина стенки ЛЖ рассчитывалась по формуле (в условных единицах):  $ОТС\ ЛЖ = (ТЗС\ ЛЖд + МЖПд) / КДР$ , где ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, ТЗС ЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка, МЖПд — межжелудочковая перегородка, КДР — конечный диастолический размер [10]. За признак гипертрофии ЛЖ взят стандартный критерий в двумерном режиме — ИММЛЖ более  $94\text{ г/м}^2$  для мужчин и более  $89\text{ г/м}^2$  для женщин. Диастолическая дисфункция ЛЖ сердца оценивалась согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ [11].

Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica» (версия 6.0) и Excel (версия 2007). Нормальность распределения данных проверялась критерием Шапиро-Уилкса. Результаты исследования представлены показателями средней величины ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\delta$ ) или в виде медианы и интерквартильного (процентильного) интервала ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Оценку различий между

Таблица 1

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

| Показатель             | ГБ I<br>(n = 45) | ГБ II<br>(n = 49) | p     |
|------------------------|------------------|-------------------|-------|
| Мужчины, n (%)         | 44,7             | 38,3              | 0,53  |
| Женщины, n (%)         | 55,3             | 61,7              |       |
| Возраст, годы          | $51 \pm 7$       | $50 \pm 4$        | 0,31  |
| Степень АГ, n (%)      |                  |                   | 0,001 |
| I                      | 6,4              | 0                 |       |
| II                     | 87,2             | 66,0              |       |
| III                    | 6,4              | 34,0              |       |
| Стаж АГ, n (%)         |                  |                   | 0,002 |
| Менее 1 года           | 6,4              | 0                 |       |
| 1–5 лет                | 44,7             | 17,0              |       |
| Более 5 лет            | 48,9             | 83,0              |       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 31,0 (28,4–35,1) | 30,0 (27,7–33,5)  | 0,49  |
| Курение, n (%)         | 36,4             | 37,8              | 0,89  |
| ОХС, ммоль/л           | 5,86 (5,50–7,14) | 6,03 (5,51–6,89)  | 0,86  |
| ИА, усл. ед.           | $3,2 \pm 0,60$   | $4,8 \pm 0,60$    | 0,001 |

**Примечание:** ГБ — гипертоническая болезнь; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ИА — индекс атерогенности; p — показатель значимости различий между группами.

выборками при нормальном распределении переменных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна-Уитни.

Значимость корреляций определялась с помощью рангового коэффициента ( $r$ ) Спирмена. Значимость различий между тремя группами рассчитывалась по тесту Краскелл-Уоллиса с поправкой Бонферрони. При сравнении дискретных переменных (качественных признаков) использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией по Йетсу. Значимость различий определялась при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных продемонстрировал сопоставимость обследуемых по полу, возрасту, ИМТ, вредным привычкам (курение). Группы значительно различались по стажу ГБ ( $p = 0,002$ ), степени АГ ( $p = 0,001$ ), индексу атерогенности (ИА) ( $p = 0,001$ ). У пациентов с ГБ II отмечены более высокие уровни АД и значительно более длительный анамнез ГБ. Интегральный показатель липидного обмена — ИА — был выше у пациентов с ГБ II.

При оценке структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ (табл. 2) выявлено, что у пациентов с ГБ II структурные показатели миокарда ЛЖ были существенно выше по сравнению с первой группой. Оценка сократительной способности миокарда ЛЖ в группах

исследуемых была в пределах нормальных значений, но в группе с ГБ II ее значения были выше. Значимое различие было выявлено в отношении параметров диастолической дисфункции ЛЖ.

В исследуемых группах оценили параметры СМАД (табл. 3). Показатели рассчитывались отдельно в дневное время, в ночное время и за сутки.

Как видно из представленных данных, показатели САД, ДАД, среднего АД, ПАД в дневное, ночное время и за 24 часа между группами значительно различались ( $p < 0,001$ ), при этом средние значения были выше в группе с ГБ II стадии.

Корреляционный анализ между показателями СМАД и структурно-функциональными параметрами ЛЖ у обследуемых лиц приведен в таблице 4.

При корреляционном анализе отмечалась умеренная, но статистически значимая взаимосвязь индекса относительной толщины стенки левого желудочка с САД, ДАД и средним АД, причем взаимосвязь у среднего АД была несколько выше. Выявлена слабая, но значимая связь между ИММЛЖ и данными СМАД. Для показателя ранней диастолической дисфункции ЛЖ, E/Em, выявлена умеренная взаимосвязь с САД и ПАД, а также слабая, но значимая связь с ДАД и средним АД.

### Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных ГБ II стадии по сравнению с больными ГБ I стадии показатели СМАД были значительно выше ( $p < 0,001$ ). Концентрическую гипертрофию ЛЖ диагностировали у всех пациентов с ГБ II. Также

Таблица 2

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

| Показатель              | ГБ I<br>(n = 45) | ГБ II<br>(n = 49)   | p       |
|-------------------------|------------------|---------------------|---------|
| ТЗС ЛЖ, см              | 0,97 (0,90–1,06) | 1,28 (1,22–1,35)    | < 0,001 |
| ТМЖП ЛЖ, см             | 1,06 ± 0,15      | 1,40 ± 0,13         | < 0,001 |
| КДР ЛЖ, см              | 4,7 (4,6–4,8)    | 4,7 (4,5–4,9)       | 0,65    |
| ДЛП, см                 | 3,4 (3,2–3,5)    | 3,8 (3,4–4,1)       | < 0,001 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 68,0 (57,6–82,0) | 127,9 (102,8–140,3) | < 0,001 |
| Индекс ОТС ЛЖ           | 0,42 (0,40–0,45) | 0,57 (0,53–0,61)    | < 0,001 |
| ФВ ЛЖ, %                | 60 ± 4           | 59 ± 5              | 0,003   |
| E/Em                    | 6,31 (5,21–7,71) | 7,85 (6,56–9,61)    | < 0,001 |
| IVRT, мс                | 98 ± 23          | 112 ± 17            | 0,001   |
| DT, мс                  | 200 (160–229)    | 233 (159–279)       | 0,043   |

**Примечание:** ГБ — гипертоническая болезнь; ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП ЛЖ — толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ДЛП — диаметр левого предсердия; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; Индекс ОТС ЛЖ — индекс относительной толщины стенок левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; E/Em — соотношение максимальной скорости раннего пика трансмитрального кровотока и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; IVRT — время изоволюметрического расслабления; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; p — показатель значимости различий между группами.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I СТАДИИ  
И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ (М ± Δ)**

| Показатель             | ГБ I (n = 45) | ГБ II (n = 49) | p       |
|------------------------|---------------|----------------|---------|
| День                   |               |                |         |
| САД, мм рт. ст.        | 132,1 ± 13,1  | 146,2 ± 16,4   | < 0,001 |
| ДАД, мм рт. ст.        | 83,6 ± 9,2    | 93,1 ± 11,3    | < 0,001 |
| АД, мм рт. ст.         | 103,2 ± 11,1  | 111,3 ± 11,7   | < 0,001 |
| ПАД, мм рт. ст.        | 48,6 ± 7,0    | 52,4 ± 10,3    | < 0,001 |
| Ночь                   |               |                |         |
| САД, мм рт. ст.        | 122,2 ± 3,5   | 134,6 ± 3,2    | 0,001   |
| ДАД, мм рт. ст.        | 74,1 ± 11,2   | 82,4 ± 10,6    | 0,001   |
| АД, мм рт. ст.         | 93,1 ± 11,2   | 101,7 ± 12,5   | < 0,001 |
| ПАД, мм рт. ст.        | 46,2 ± 7,04   | 50,2 ± 11,9    | < 0,001 |
| Сутки                  |               |                |         |
| САД, мм рт. ст.        | 129,6 ± 13,1  | 141 ± 15,9     | < 0,001 |
| ДАД, мм рт. ст.        | 82,1 ± 9,1    | 89,5 ± 9,8     | < 0,001 |
| Среднее АД, мм рт. ст. | 99,0 ± 13,3   | 110,2 ± 12,3   | < 0,001 |
| ПАД, мм рт. ст.        | 48,5 ± 5,1    | 51,4 ± 4,1     | 0,09    |
| ЧСС, уд/мин            | 74,9 ± 7,5    | 72,9 ± 10,3    | < 0,001 |

**Примечание:** ГБ — гипертоническая болезнь; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; p — показатель значимости различий между группами.

Таблица 4

**КОЭФФИЦИЕНТЫ РАНГОВОЙ КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА (R)  
МЕЖДУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
И ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

| Показатель    | САД<br>(сутки) | ДАД<br>(сутки) | Среднее АД<br>(сутки) | ПАД   |       |
|---------------|----------------|----------------|-----------------------|-------|-------|
|               |                |                |                       | День  | Ночь  |
| Индекс ОТС ЛЖ | 0,32*          | 0,31*          | 0,40*                 | 0,21  | 0,09  |
| ИММЛЖ         | 0,24*          | 0,23*          | 0,29*                 | 0,16  | 0,04  |
| E/Em          | 0,34*          | 0,25*          | 0,28*                 | 0,31* | 0,34* |
| IVRT          | 0,16           | 0,05           | 0,07                  | 0,10  | 0,25* |
| DT            | -0,07          | -0,05          | -0,06                 | -0,05 | -0,01 |
| ФВ ЛЖ         | -0,13          | -0,13          | -0,19                 | -0,06 | -0,14 |

**Примечание:** АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; Индекс ОТС ЛЖ — индекс относительной толщины стенок левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; E/Em — соотношение максимальной скорости раннего пика трансмитрального кровотока и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; \* —  $p < 0,05$  значимость различий при сравнении показателей.

у этой группы пациентов в 84 % случаев отмечалось наличие диастолической дисфункции ЛЖ по I (нерестриктивному) типу. По результатам корреляционного анализа выявлено, что структурные показатели ЛЖ (индекс относительной толщины стенки левого желудочка, ИММЛЖ) наиболее связаны со средним АД, а показатель E/Em — с ПАД.

АД имеет два компонента — постоянный, характеризующийся величиной среднего АД, и пульсирующий, характеризующийся величиной пульсового давления. Среднее АД определяется сократительной функцией ЛЖ и общим периферическим сосудистым сопротивлением, а пульсовое давление (разность между САД и ДАД) — взаимо-

действием между сократительной функцией ЛЖ и растяжимостью магистральных артерий (прямой компонент) и величиной волны отражения (непрямой компонент). Повышение ПАД и САД связано с увеличением жесткости магистральных артерий и сопровождается ростом амплитуды волны отражения [12].

В настоящее время изучена взаимосвязь ПАД с развитием диастолической дисфункции ЛЖ. Наиболее тесная взаимосвязь отмечена между артериальной жесткостью, формированием диастолической дисфункции и развитием диастолической сердечной недостаточности в результате прямого воздействия аномально повышенной нагрузки на кардиомиоциты в процессе их сокращения и расслабления и косвенно в результате гипертрофии ЛЖ [13, 14]. Этому не противоречат и полученные нами результаты.

Согласно патофизиологии, одним из значимых гемодинамических параметров АД, влияющих на постнагрузку ЛЖ, является среднее АД [15]. Если САД и ДАД в периферических артериях не всегда отражает данные показатели в аорте, то среднее АД от аорты до периферических артерий практически не изменяется [16]. Инвазивное определение среднего АД равно площади под кривой АД, деленной на длительность сердечного цикла и усредненной в течение нескольких последовательных циклов [17]. Поэтому оно более точно определяет работу сердца, как насоса сердечной деятельности. Одним из наиболее фундаментальных уравнений сердечно-сосудистой физиологии является то, которое показывает, каким образом среднее АД соотносится с минутным объемом и общим периферическим сопротивлением: Среднее АД =  $МО \times ОПС$ , где МО — минутный объем, ОПС — общее сопротивление сосудов. Все изменения среднего АД определяются изменениями МО или ОПС [6]. Полученная нами более выраженная взаимосвязь среднего АД со структурными показателями ЛЖ может более точно отражать постнагрузку на миокард ЛЖ и являться прогностическим маркером поражения сердечной мышцы при АГ.

### Выводы

1. При оценке ПОМ (сердца) целесообразно использовать интегральный показатель — среднее АД;
2. Среднее АД наиболее связано со структурными изменениями ЛЖ у лиц с ГБ;
3. ПАД в наибольшей степени связано с развитием диастолической дисфункции ЛЖ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;105(1):7–94. [Guidelines for the management of arterial hypertension ESH/ESC. Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2014;105(1):7–94. In Russian].
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [National guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertensions = Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].
3. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского Общества Гипертензии. Пер. с англ. Артериальная гипертензия. 2010;16(1):4–10. [Reappraisal of European guidelines on hypertension management: European Society of Hypertension Task Force document. Transl. from engl. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16(1):4–10. In Russian].
4. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. J Appl Physiol (1985). 2008;105(5):1652–1660. doi: 10.1152/jappphysiol.90549.2008
5. Старков Г. А. Энвас и среднее гемодинамическое давление. Доктор. Ру. 2004;3:19–21. [Starkov GA. Envas and average hemodynamic arterial pressure. Doctor. Ru. 2004;3:19–21. In Russian].
6. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер; 2000. 115 с. [Morman D, Heller L. Physiology of the cardiovascular system. St Petersburg: Piter; 2000. p. 115. In Russian].
7. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic functions, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the ASE. Circulation. 1991;84(3):280–290.
8. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic arterial fibrillation. Am Heart J. 1998 May;135(5 Pt 1):733–738.
9. Henry WL, A de Maria, Gramiak R. Report of the American Society of Echocardiography, Committee on Nomenclature and Standards. Circulation. 1980;62:212–222.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echo. 2006;7(2):79–108.
11. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evolution of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:107–133.
12. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. Систолическое давление — ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии. Клиническая фармакология и терапия. 2000;5:5–8. [Moiseev VS, Kobalava ZhD. Systolic pressure as a key indicator in the diagnosis, monitoring and predicting the risk of arterial hypertension. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2000;5:5–8. In Russian].
13. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов (2-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика (прил.). 2004. 19 с. [The prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian medical

society on arterial hypertension and Russian Society of Cardiology guidelines (2nd revision). *Kardiovasculyarnaya Terapiya i Profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention (suppl.). 2004. P. 19. In Russian].

14. Bronwyn A. Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):773–779.

15. Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Пер. с англ. М.: Бином; 2003. 269 с. [Lilly L. Pathophysiology of Heart Disease. Transl. from English. Moscow: BKL Publishers; 2003. p. 269. In Russian].

16. O'Rourke MF, Yaginuma T. Wave reflections and the arterial pulse. *Arch Intern Med*. 1984;144(2):366–371.

17. Rajek A, Greif R, Sessler DI. Effects of epidural anesthesia on thermal sensation. *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26(6):527–31.

#### **Информация об авторе**

Маковеева Елена Анатольевна — соискатель кафедры кардиологии БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет».

#### **Author information**

Elena A. Makoveeva, MD, Postgraduate Student, Surgut State University.

## Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией

А. А. Одегова<sup>1</sup>, Е. И. Тарловская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

### Контактная информация:

Одегова Алла Андреевна,  
ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» МЗ РФ,  
ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия,  
610027.  
Тел.: +7(8332)56-03-01,  
+7(8332)62-77-28,  
+7(8332)62-77-28.  
E-mail: all.odegova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию  
02.12.15 и принята к печати 09.02.16.

### Резюме

**Актуальность.** Бронхиальная астма (БА) является серьезной медицинской проблемой. В большинстве стран распространенность БА возрастает. Установлено, что частота обнаружения артериальной гипертензии (АГ) у лиц, страдающих БА, составляет около 30 %. Ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска. **Цель исследования** — выявление особенностей ремоделирования сердца при разной степени тяжести БА на фоне АГ. **Материалы и методы.** В исследовании 2008–2015 гг. участвовал 91 пациент с различной степенью тяжести БА в стадии контролируемости в сочетании с АГ 1–2 степени тяжести, из них 26 пациентов (29 %) с легкой степенью тяжести БА, 34 (37 %) со средней степенью тяжести БА, 31 (34 %) — с тяжелой БА. Все обследованные пациенты были амбулаторными, получали адекватно подобранную базисную терапию БА ингаляционными глюкокортикостероидами. Испытуемые использовали  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия по потребности. Для сравнительного анализа была взята группа пациентов с АГ 1–2 степени ( $n = 30$ ) и группа лиц с БА различных степеней тяжести в стадии контроля ( $n = 32$ ). Всем испытуемым проводилась эхокардиоскопия на аппарате «Acuson 128XP/10c» (США). **Результаты и выводы.** Гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция были выявлены у пациентов всех исследуемых групп, но число их было больше в группе с сочетанной патологией. Доли испытуемых с гипертрофией и диастолической дисфункцией были тем больше, чем выше была тяжесть бронхообструктивного синдрома в группах при неизменной АГ 1–2 степени. Систолическая дисфункция не зарегистрирована ни в одной из групп данного исследования.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, бронхиальная астма, ремоделирование сердца

Для цитирования: Одегова А. А., Тарловская Е. И. Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):184–191. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-184-191.

## Effects of asthma severity on cardiac remodeling in patients with arterial hypertension

A. A. Odegova<sup>1</sup>, E. I. Tarlovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

### Corresponding author:

Alla A. Odegova,  
Kirov State Medical Academy,  
112 K. Marksa street, Kirov,  
610027 Russia.  
Phone: +7(8332)56-03-01,  
+7(8332)62-77-28,  
+7(8332)62-77-28.  
E-mail: all.odegova@yandex.ru

Received 2 December 2015;  
accepted 9 February 2016.

### Abstract

**Background.** Bronchial asthma (BA) is a serious medical problem. The number of patients with the first manifestations at age older than 40–50 years has increased. The frequency of arterial hypertension (HTN) in BA patients was found to be about 30%. **Objective.** To reveal the characteristics of cardiac remodeling at different severity degrees of BA in hypertensive patients. **Design and methods.** Altogether 91 patients were enrolled in the study in 2008–2015 years, they presented with controlled BA of varying severity associated with 1–2 degree HTN. Of these, 26 patients (29%) had mild BA, 34 (37%) — moderate BA severity, 31 (34%) — severe BA. All examined subjects were outpatients and received adequately chosen basic BA therapy by inhaled corticosteroids. On demand, they used a  $\beta_2$ -agonists of short action. A group of patients with 1–2 degree HTN ( $n = 30$ ), and a group of patients with different severity of controlled BA ( $n = 32$ ) served as controls. All patients underwent echocardiography (Acuson 128XP/10c, USA). **Results and conclusions.** Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction were found in all groups, but their number was greater in the group with comorbidities. The number of patients with hypertrophy and diastolic dysfunction was greater with the higher severity of bronchial obstruction in groups with 1–2 degree HTN. Systolic dysfunction was registered in none of the groups.

**Key words:** arterial hypertension, bronchial asthma, heart remodeling

For citation: Odegova AA, Tarlovskaya EI. Effects of asthma severity on cardiac remodeling in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):184–191. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-184-191.

### Введение

Бронхиальная астма (БА) является серьезной медицинской проблемой [1]. В большинстве стран распространенность БА возрастает [1]. БА наносит значительный ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и смертностью [1]. По некоторым оценкам, в мире от БА умирают 250 тысяч человек в год, причем в Российской Федерации (РФ) смертность от БА остается одной из самых высоких в мире [2]. Если средний показатель смертности от БА по дан-

ным, полученным из 48 стран мира, составляет 7,9 на 100 тысяч населения, то в РФ этот показатель в 4 раза выше [2].

Весьма актуальным представляется изучение особенностей ремоделирования миокарда у пациентов с АГ в сочетании с бронхолегочной патологией. Важность диагностики структурных, функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе у этих больных обусловлена не только необходимостью выявления наиболее эффективных подходов к антигипертензивной терапии,

но и необходимостью оценки их прогностической значимости в отношении риска внезапной смерти, нарушений ритма, развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности [4, 5]. Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) является закономерным следствием повышенного артериального давления (АД), изменений других гемодинамических, нейрогуморальных, генетических факторов, а также выступает в качестве самостоятельного прогностического фактора при артериальной гипертензии (АГ) [4, 10]. Несмотря на достаточную полноту представлений о прогностической значимости ремоделирования ЛЖ, в настоящее время малоизученными являются различные варианты структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при АГ в сочетании с БА. Практически отсутствуют сведения об особенностях ремоделирования сердца на фоне различных схем терапии бронхообструктивного синдрома при разных степенях тяжести БА при сопутствующей АГ. Оптимизация выбора тактики лечения, оценка его эффективности и безопасности особенно актуальны при наличии проблемы сочетанных заболеваний [1, 4].

**Цель исследования** — выявление особенностей ремоделирования сердца при разной степени тяжести БА на фоне АГ.

#### Материалы и методы

Был обследован 91 пациент с различной степенью тяжести БА в стадии контролируемости в сочетании с АГ 1–2 степени тяжести. Из них у 26 пациентов (29%) диагностирована БА легкой степени тяжести (БАЛАГ), у 34 (37%) — БА средней степени тяжести (БАСАГ), у 31 (34%) — тяжелая БА (БАТАГ).

Все обследованные пациенты были амбулаторными и в течение не менее чем 6 месяцев после обострения БА получали адекватно подобранную базисную терапию БА ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Испытуемые использовали  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия до приема ИГКС и по потребности. Пациентам были даны рекомендации по поводу немедикаментозной терапии АГ и коррекции факторов риска. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

К критериям невключения в исследование отнесены: вторичная или злокачественная АГ; острый коронарный синдром; фибрилляция предсердий; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II–III сте-

пени; мозговой инсульт; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; неконтролируемая БА; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Для сравнительного анализа была взята группа пациентов с АГ 1–2 степени, первично обратившихся, не получавших ранее антигипертензивные препараты и не имевших клинически значимой сопутствующей патологии, далее группа будет именоваться как АГ ( $n = 30$ ); и группа лиц с БА различных степеней тяжести в стадии контроля без значимой сопутствующей патологии — группа БА ( $n = 32$ ).

Диагноз БА был выставлен согласно критериям GINA 2014. Диагноз АГ и степень повышения АД устанавливали на основании критериев, рекомендованных группой экспертов Всемирной организации здравоохранения 2013 года.

Эхокардиоскопия (ЭХО-КС) выполнялась на аппарате Acuson 128XP/10с (США). По формуле R. Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ):  $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + 3СЛЖ + ТМЖП)^3 - КДР^3] - 13,6$ , где: КДР — конечный диастолический размер; 3СЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ); ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; индекс массы миокарда (ИММ) будет рассчитан по формуле:  $ИММЛЖ / \text{площадь поверхности тела (г/м}^2\text{)}$ . Также оценивалось систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и общее легочное сопротивление (ОЛС).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения  $M \pm SD$ . Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим данным.

С целью проведения сравнительного анализа особенностей структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов трех выше представленных групп была проведена ЭХО-КС исходно, при взятии под наблюдение (табл. 2). Выявлено повы-

Таблица 1

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

| Показатель                     | БАЛАГ<br>(n = 26) | БАСАГ<br>(n = 34) | БАТАГ<br>(n = 31) | БА<br>(n = 32) | АГ<br>(n = 30) | p        |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|----------|
| Возраст, годы<br>(от 18 до 70) | 46,35 ± 8,2       | 56,2 ± 5,7        | 54,8 ± 7,2        | 48,18 ± 9,4    | 53,8 ± 7,5     | p > 0,05 |
| Мужчины/женщины, n             | 11/15             | 12/22             | 12/19             | 11/20          | 18/12          | p > 0,05 |
| Продолжительность<br>БА, годы  | 11,32 ± 6,84      | 14,35 ± 7,63      | 14,52 ± 4,32      | 13,27 ± 9,12   | —              | p > 0,05 |
| Продолжительность АГ,<br>годы  | 6,4 ± 4,6         | 9,3 ± 3,6         | 7,2 ± 5,1         | —              | 4,5 ± 2,8      | p > 0,05 |
| САД, мм рт. ст.                | 144,2 ± 2,8       | 143,2 ± 3,2       | 145,4 ± 4,7       | 134,6 ± 3,7    | 147,9 ± 2,1    | p > 0,05 |
| ДАД, мм рт. ст.                | 89,4 ± 3,1        | 90,4 ± 2,1        | 91,2 ± 5,3        | 83,7 ± 2,5     | 86,2 ± 3,1     | p > 0,05 |
| ЧСС, уд/мин                    | 68 ± 6,2          | 74 ± 5,4          | 76 ± 5,6          | 74 ± 7,2       | 69 ± 6,4       | p > 0,05 |

**Примечание:** БАЛАГ — пациенты с легкой степенью тяжести бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией 1, 2 степени тяжести; БАСАГ — пациенты со средней степенью тяжести бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БАТАГ — пациенты с тяжелой бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БА — бронхиальная астма; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

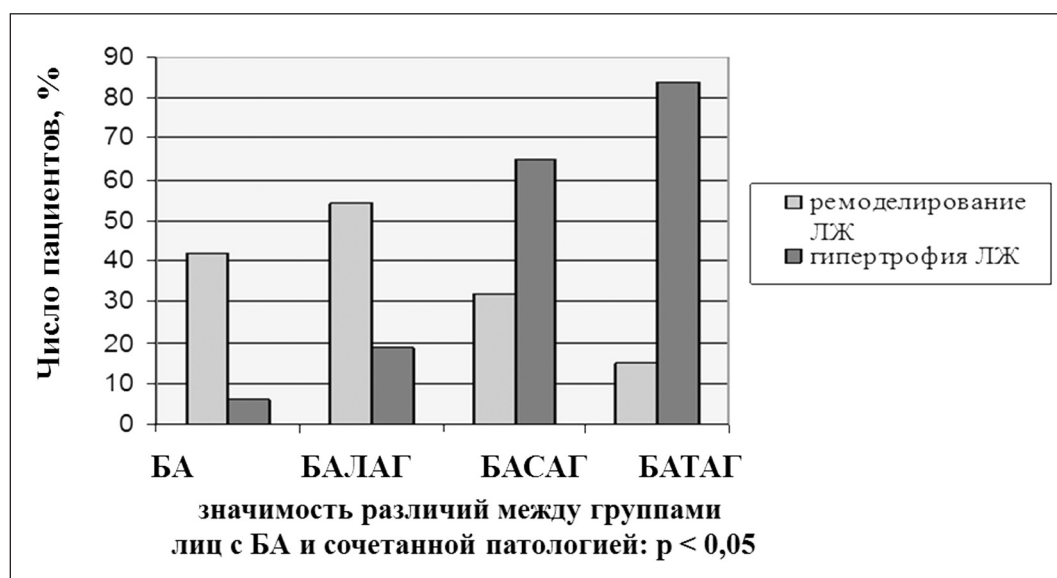
## ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОСКОПИИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ (М ± m)

| Показатель                      | БАЛАГ<br>(n = 26) | БАСАГ<br>(n = 34) | БАТАГ<br>(n = 31) | БА<br>(n = 32) | АГ<br>(n = 30) |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| ЛП, см                          | 2,92 ± 0,04       | 3,12 ± 0,03*      | 3,47 ± 0,05*      | 2,92 ± 0,05    | 3,02 ± 0,04    |
| КДР, см                         | 5,01 ± 0,06       | 5,19 ± 0,06       | 5,65 ± 0,06*      | 4,90 ± 0,06    | 5,01 ± 0,06    |
| ТЗСЛЖ, см                       | 0,98 ± 0,01*      | 1,13 ± 0,03*#     | 1,27 ± 0,03*      | 0,93 ± 0,02    | 1,08 ± 0,03    |
| ТМЖП, см                        | 0,79 ± 0,03       | 1,02 ± 0,04       | 1,05 ± 0,03*      | 0,88 ± 0,03    | 0,93 ± 0,04    |
| ИММ, г/м <sup>2</sup>           | 109,18 ± 1,16*    | 123,1 ± 1,42*#    | 128,45 ± 1,91*    | 87,55 ± 2,65   | 112,1 ± 1,97   |
| ДДЛЖ, см                        | 0,88 ± 0,02       | 1,06 ± 0,03*      | 1,16 ± 0,03*      | 0,90 ± 0,02    | 1,02 ± 0,02    |
| ЛЖ/ПЖ                           | 2,90 ± 0,11       | 2,78 ± 0,10       | 2,47 ± 0,06       | 2,58 ± 0,09    | 2,42 ± 0,09    |
| ИОТЛЖ                           | 0,39 ± 0,03       | 0,44 ± 0,02       | 0,45 ± 0,01       | 0,38 ± 0,01    | 0,41 ± 0,02    |
| ПЖ, см                          | 3,83 ± 0,16*      | 5,2 ± 0,12*#      | 10,45 ± 0,49      | 1,9 ± 0,07     | 1,94 ± 0,05    |
| Ve, м/с                         | 0,7 ± 0,02        | 0,6 ± 0,04        | 0,6 ± 0,02        | 0,7 ± 0,02     | 0,6 ± 0,02     |
| Va, м/с                         | 0,7 ± 0,03        | 0,7 ± 0,03        | 0,7 ± 0,01        | 0,7 ± 0,04     | 0,7 ± 0,01     |
| Е/А                             | 0,96 ± 0,05       | 0,88 ± 0,05*#     | 0,86 ± 0,07*#     | 1,04 ± 0,07    | 0,98 ± 0,03    |
| ВИРЛЖ, мс                       | 103,4 ± 5,8*      | 124,7 ± 5,8*#     | 131,3 ± 4,1*#     | 93,2 ± 4,5     | 98,5 ± 5,3     |
| СДЛА, мм рт. ст.                | 26,12 ± 0,43      | 27,28 ± 0,57*     | 28,54 ± 0,32*     | 22,09 ± 0,39   | 26,21 ± 0,43   |
| ОЛС, дин × с × см <sup>-5</sup> | 201,4 ± 8,25      | 225,16 ± 13,24*#  | 234,8 ± 11,00*#   | 177,44 ± 7,56  | 203,54 ± 11,64 |

**Примечание:** БАЛАГ — пациенты с легкой степенью тяжести бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БАСАГ — пациенты со средней степенью тяжести бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БАТАГ — пациенты с тяжелой бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БА — бронхиальная астма; АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; КДР — конечно-диастолический размер; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ИММ — индекс массы миокарда; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; ЛЖ/ПЖ — левый желудочек / правый желудочек; ИОТЛЖ — индекс относительной толщины левого желудочка; ВИРЛЖ — время изоволюмического расслабления левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ОЛС — общее легочное сопротивление; \* — значимость различий между группами с сочетанной патологией и бронхиальной астмой (p < 0,05); # — значимость различий между группами с сочетанной патологией и артериальной гипертензией (p < 0,05).

шение СДЛА и ОЛС, существенно более выраженное в группах с сердечно-сосудистой патологией, начиная с группы БАСАГ, при сравнении с изолированной БА: БА — 22,09 ± 0,39 мм рт. ст., АГ — 26,21 ± 0,43 мм рт. ст., БАЛАГ — 26,12 ± 0,43 мм рт. ст., БАСАГ — 27,28 ± 0,57 мм рт. ст. (p = 0,003),

БАТАГ — 28,54 ± 0,32 мм рт. ст. (p = 0,0001). У пациентов группы АГ показатель СДЛА не отличался от аналогичного показателя групп с сочетанной патологией. Выявлено повышение ОЛС у испытуемых с АГ, причем у пациентов с сочетанием АГ и БА ОЛС был выше, начиная с группы со средне-

**Рисунок 1. Частота выявления ремоделирования и гипертрофии левого желудочка у пациентов исследуемых групп**

**Примечание:** БА — бронхиальная астма; БАЛАГ — группа лиц с бронхиальной астмой легкой степени тяжести и сопутствующей артериальной гипертензией; БАСАГ — группа лиц с бронхиальной астмой средней степени тяжести и сопутствующей артериальной гипертензией; БАТАГ — группа лиц с тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующей артериальной гипертензией; ЛЖ — левый желудочек.

тяжелой БА, чем в группах БА и АГ: БА —  $177,44 \pm 7,56$  дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup>, АГ —  $203,54 \pm 11,64$  дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup>, БАЛАГ —  $201,4 \pm 8,25$  дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup>, БАСАГ —  $225,16 \pm 13,24$  дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup> ( $p = 0,005$ ), БАТАГ —  $234,8 \pm 11$  дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup> ( $p = 0,001$ ).

Изменения в правом желудочке (ПЖ) у больных БА с АГ и без нее протекали сходно и носили более неблагоприятный характер при сочетанной патологии. Так, число случаев гипертрофии ПЖ у пациентов с сочетанием БА и АГ было существенно выше: БА —  $1,9 \pm 0,07$ , АГ —  $1,94 \pm 0,05$ , БАЛАГ —  $3,83 \pm 0,16$  ( $p = 0,01$ ), БАСАГ —  $5,2 \pm 0,12$  ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,005$ ), БАТАГ —  $10,45 \pm 0,49$  ( $p = 0,0015$ ,  $p = 0,0001$ ).

Наибольшие различия в сравниваемых группах касались ЛЖ. В частности, ИММЛЖ и ТЗСЛЖ во всех группах с АГ были существенно ( $p < 0,05$ ) больше. Различия были обнаружены и в отношении функции желудочков сердца, прежде всего, левого. ИММЛЖ у пациентов с сочетанной патологией превышал аналогичные показатели групп БА и АГ: БА —  $87,55 \pm 2,65$  г/м<sup>2</sup>, АГ —  $112,1 \pm 1,97$  г/м<sup>2</sup>, БАЛАГ —  $109,18 \pm 1,16$  г/м<sup>2</sup> ( $p = 0,004$ ), БАСАГ —  $123,1 \pm 1,42$  г/м<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,0015$ ), БАТАГ —  $128,45 \pm 1,91$  г/м<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,0001$ ). ТЗСЛЖ у пациентов с сочетанной патологией превышала аналогичные показатели групп БА и АГ, начиная с группы БАСАГ: БА —  $0,93 \pm 0,02$  см, АГ —  $1,08 \pm 0,03$  см, БАЛАГ —  $0,98 \pm 0,01$  см, БАСАГ —  $1,13 \pm 0,03$  см ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,001$ ), БАТАГ —  $1,27 \pm 0,03$  см ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,0001$ ).

КДР у исследуемых с сочетанной патологией не отличался от аналогичного показателя групп БА и АГ, хотя при утяжелении бронхообструктивного синдрома прослеживалась явная тенденция к его увеличению: БА —  $4,90 \pm 0,06$  см, АГ —  $5,01 \pm 0,06$  см, БАЛАГ —  $5,01 \pm 0,06$  см, БАСАГ —  $5,19 \pm 0,06$  см, БАТАГ —  $5,65 \pm 0,06$  см.

Ремоделирование ЛЖ развивалось параллельно изменениям правого желудочка, но в ситуации с ЛЖ изменения структуры были различными в зависимости от наличия или отсутствия сочетанности патологии. У пациентов с изолированной БА отмечалось концентрическое ремоделирование ЛЖ у 13 пациентов (42%), тогда как случаи концентрической гипертрофии ЛЖ выявлены у 2 пациентов (6%). В группах с АГ удельный вес ремоделирования ЛЖ снижался пропорционально выраженности бронхообструктивного синдрома: БАЛАГ — ремоделирование ЛЖ у 14 исследуемых (54%), БАСАГ — у 11 (32%), в группе БАТАГ — у 4 (13%), уступая место гипертрофии ЛЖ: БАЛАГ — у 5 пациентов (19%), БАСАГ — у 22 (65%), среди пациентов группы БАТАГ гипертрофия ЛЖ была выявлена у 25 пациентов (84%) (рис. 1).

Что касается диастолической дисфункции ЛЖ, преобладание максимальной скорости активного наполнения (А) над максимальной скоростью быстрого наполнения (Е) отмечалось во всех группах. Отношение Е/А составило в группах: БА —  $1,04 \pm 0,07$ , АГ —  $0,98 \pm 0,03$ , БАЛАГ —  $0,96 \pm 0,05$ , БАСАГ —  $0,88 \pm 0,05$  ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,0015$ ),

БАТАГ —  $0,86 \pm 0,07$  ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,0001$ ), было меньше в группах с бронхолегочной патологией, чем в группах БА и АГ, вероятнее всего, за счет более выраженного перераспределения кровотока в фазу активного наполнения у лиц с сочетанной патологией (табл. 2). Время изоволюмического расслабления ЛЖ: БА —  $93,2 \pm 4,5$  мсек, АГ —  $98,5 \pm 5,3$  мсек, БАЛАГ —  $103,4 \pm 5,8$  мсек ( $p = 0,002$ ), БАСАГ —  $124,7 \pm 5,8$  мсек ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,001$ ), БАТАГ —  $131,3 \pm 4,1$  мсек ( $p = 0,0015$ ,  $p = 0,001$ ). Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с изолированной АГ и БА.

Систолическая дисфункция не зарегистрирована ни в одной из групп данного исследования, хотя прослеживается явная тенденция к снижению фракции выброса (ФВ) по Симпсону по мере утяжеления бронхообструктивного синдрома у пациентов с сочетанием АГ.

Значения фракции выброса у больных с изолированной АГ и с сочетанной патологией представлены в таблице 3.

### Обсуждение

Таким образом, при анализе полученных данных прослеживается определенная закономерность в развитии структурно-функциональных кардиальных нарушений у пациентов с АГ в зависимости от тяжести сопутствующей БА. Эти показатели существенно отличаются от аналогичных при изолированной АГ и БА с учетом того, что группы были сопоставимы по возрасту, полу и стажу БА и АГ.

В исследовании Рябовой А. Ю. и соавторов (2010) ремоделирование правых отделов сердца у больных БА с сердечно-сосудистой патологией и без нее протекает сходно с тенденцией к увеличению толщины передней стенки ПЖ и диаметра ПЖ в диастолу. Исследователями отмечено, что при БА с АГ структурно-функциональные изменения ПЖ опережают таковые без нее. В результате ремоделирование ПЖ у больных с сопутствующей АГ обнаруживается на одну степень тяжести

БА раньше, то есть уже при легкой степени БА в сочетании с АГ, тогда как при изолированной БА она выявлялась начиная со средней степени, а согласно ряду источников — с тяжелой степени БА. Подобная однонаправленность с опережением «на один шаг» при сочетанном течении сохраняется и в отношении изменения функции ЛЖ [5]. Оценка диастолической функции ЛЖ выявила снижение отношения скоростей его раннего и позднего наполнения. Было показано, что у больных с сочетанной патологией нарушения диастолической функции ЛЖ отмечаются уже при легкой степени БА, причем у больных с сочетанной патологией, как правило, наряду с бессимптомной систолической функцией выявляется адаптивное диастолическое ремоделирование ЛЖ, достигающее наибольшей выраженности при тяжелом течении БА [5, 10, 14, 20].

По данным Кароли Н.А. и соавторов (2009), нарушения диастолической функции ЛЖ отмечались у больных сердечно-сосудистой патологией уже при легкой степени бронхообструктивного синдрома. Изменения в ЛЖ усугублялись с ростом степени тяжести бронхообструкции [3].

В исследовании Шаповаловой Т.Г. и соавторов (2009) было показано, что при сочетанной патологии наблюдаются выраженные структурные изменения правого и левого отделов сердца: большие значения ТМЖП в систолу, ТЗСЛЖ, ИММ. В ЛЖ изменения структуры были различными. В частности, было обнаружено, что в группах с изолированной БА отмечалось концентрическое ремоделирование ЛЖ при средней степени тяжести БА, его частота нарастала при утяжелении БА. Напротив, в группах с АГ варианты ремоделирования были иными с преобладанием концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ, причем случаи гипертрофии ЛЖ встречались уже при легкой степени бронхообструктивного синдрома, частота случаев существенно увеличивалась при утяжелении степени БА [8, 10, 14].

Анализ полученных результатов показывает, что у больных БА отмечались структурные, геометрические изменения миокарда как ПЖ, так и ЛЖ

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ( $M \pm m$ )**

| Показатель        | БАЛАГ<br>(n = 26) | БАСАГ<br>(n = 34) | БАТАГ<br>(n = 31) | БА<br>(n = 32) | АГ<br>(n = 30) |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| ФВ по Симпсону, % | $67,7 \pm 1,8$    | $62,9 \pm 1,5$    | $61,3 \pm 2,8$    | $67,1 \pm 2,4$ | $64,5 \pm 1,6$ |

**Примечание:** БАЛАГ — пациенты с легкой степенью тяжести бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БАСАГ — пациенты со средней степенью тяжести бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БАТАГ — пациенты с тяжелой бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести; БА — бронхиальная астма; АГ — артериальная гипертензия; ФВ — фракция выброса.

сердца. По мере утяжеления легочной и сердечно-сосудистой патологии они нарастают [5].

В исследовании Барсукова А. В. и его иностранных коллег (2005) при оценке особенности структур ЛЖ у пациентов с сочетанной патологией в сравнении с изолированной АГ концентрическая гипертрофия ЛЖ была выявлена во всех группах, однако у пациентов с АГ в сочетании с БА показана большая степень концентричности в сравнении с изолированной АГ, а также у них определяются значительно более утолщенные стенки ЛЖ, но существенно меньшая полость ЛЖ и ИММЛЖ по сравнению с таковой у лиц с менее выраженной степенью концентричности гипертрофии ЛЖ [1, 11, 13, 19]. Имеются весьма немногочисленные указания на наличие у больных АГ в сочетании с БА больших значений массы миокарда ЛЖ по сравнению с таковыми у лиц с АГ без сопутствующей патологии бронхиального дерева [4, 11, 13, 18]. Ведущей причиной развития гипертрофии ЛЖ у части больных АГ служит стабильность хронически повышенной нагрузки на миокард ЛЖ [10, 19].

Таким образом, являясь компенсаторным механизмом, гипертрофия ЛЖ на самых ранних этапах своего развития неблагоприятно сказывается на диастолической функции этой камеры сердца. Утолщенная стенка сердца приобретает большую жесткость, что сопровождается снижением ее релаксационных свойств [2, 12].

Барсуков А. В. (2005), а также ряд других исследователей, выявил небольшое снижение систолической функции сердца у пациентов с сопутствующими хроническими бронхолегочными заболеваниями, что наблюдается и в данном исследовании. Объяснить установленный факт однозначно достаточно сложно, это может быть обусловлено различными соотношениями объемных величин полости ЛЖ, входящих в формулу расчета ФВ. Нельзя также исключить, что меньшие показатели ФВ отражают начальные проявления неблагоприятного течения сердечной функции ЛЖ у лиц с сочетанной патологией [1, 12, 18, 19].

В доступной нам литературе не встретилось данных о каких-либо значимых изменениях в структуре сердца при изолированной БА легкой степени тяжести, даже при стаже заболевания более 10–15 лет [1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 13]. Это может свидетельствовать о доминирующем влиянии сердечно-сосудистой патологии на ремоделирование ЛЖ. Но также среди доступных нам источников, где речь шла об изолированной АГ 1–2 степени, большая часть указывала на отсутствие значимых изменений в структуре сердечной мышцы у пациентов [1, 12, 19] или ремоделирование ЛЖ [1, 19]. В то же время при со-

четании АГ 1–2 степени с бронхообструктивным синдромом изменения в ЛЖ выявляются начиная с легкой степени хронической бронхообструкции и усугубляются с ростом степени ее тяжести [2, 4, 5, 8, 13, 18].

### Выводы

1. При изолированной БА имело место ремоделирование ЛЖ, случаи гипертрофии ЛЖ были единичны при тяжелой степени БА. При сочетании БА и АГ с увеличением степени тяжести бронхообструкции частота случаев ремоделирования уменьшалась, а ИММЛЖ и размеры ТЗСЛЖ нарастали, и чем тяжелее была степень бронхообструкции при неизменной АГ, тем больше случаев гипертрофии ЛЖ регистрировалось, что может рассматриваться как пример синдрома взаимногоотягощения.

2. Легочная гипертензия носит умеренный характер и обнаруживается начиная со среднетяжелого течения БА.

3. Ремоделирование правых отделов сердца у больных БА с АГ и без нее протекает сходно. При изолированной БА гипертрофия ЛЖ выявлена у нескольких пациентов, включенных в группу с тяжелой степенью тяжести БА, тогда как при сочетанной патологии случаи гипертрофии выявлены уже при легкой степени бронхообструкции, с утяжелением степени бронхообструкции выраженность гипертрофии нарастала.

Можно утверждать, что структурно-функциональные изменения миокарда у больных с сочетанием АГ и БА имеют ряд особенностей, позволяющих считать, что у этих пациентов имеет место синдром взаимногоотягощения сердечно-сосудистого и пульмонологического заболеваний. Это еще раз свидетельствует о том, что пациенты с полиморбидностью представляют особую группу, отличную от пациентов с изолированной патологией, и, видимо, нуждаются в особой тактике лечения и наблюдения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Барсуков А. В., Казанцев В. А., Таланцева М. С., Николаев А. В., Курганова Т. А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы — сердце как орган-мишень. Артериальная гипертензия. 2005;11(3):48–54. [Barsukov AV, Kazantsev VA, Talantseva MS, Nikolaev AV, Kurganova TA. Arterial hypertension in patients with bronchopulmonary diseases. The focus of the problem — the heart as a target organ. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2005;11(3):48–54. In Russian].

2. Гречишникова О. В. Клиническое течение артериальной гипертензии на фоне бронхиальной астмы в условиях Севера: автореф. дисс. канд. мед. наук. Тюмень, 2010. 23 с. [Grechishnikova OV. The clinical course of hypertension on the background of asthma in the North: PhD thesis. Tyumen, 2010. 23 p. In Russian].
3. Кароли Н. А., Ребров А. П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;4:9–16. [Karoly NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the place of cardiovascular disease. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;4:9–16. In Russian].
4. Пахомья Н. С., Урясьев О. М. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Земский врач. 2015;1(25):28–30. [Pakhomya NS, Uryasev OM. Structural and functional myocardial remodeling in asthmatic patients combined with cardiovascular pathology. *Zemskij vrach* = A Physician. 2015;1(25):28–30. In Russian].
5. Рябова А. Ю. Особенности ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой и хронической болезнью сердца: автореф. ... дисс. д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 35 с. [Ryabova AYU. Remodeling of the heart in patients with bronchial asthma and chronic heart disease: Dr. med. thesis. St Petersburg, 2010. 35 p. In Russian].
6. Фроленкова Л. А. Коронарный риск и особенности течения ишемической болезни сердца на фоне бронхиальной астмы в условиях Севера: автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Томск, 2009. 30 с. [Frolenkova LA. Coronary risk and peculiarities of coronary heart disease on the background of asthma in the North: PhD thesis. Tomsk, 2009. 30 p. In Russian].
7. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В., Гавришина Е. А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Пульмонология. 2014;2:11. [Chuchalin AG, Tsoi AN, Arkhipov VV, Gavrishina EA. Bronchial asthma in Russia: results of a national study of the care quality in patients with bronchial asthma. *Pulmonology*. 2014;2:11. In Russian].
8. Шаповалова Т. Г., Шелобанова Н. В., Волкова М. В., Рябова А. Ю., Лекарева Л. И. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;5(4):352–355. [Shapovalova TG, Shelobanova NV, Volkova MV, Ryabova AYU, Lekareva LI. Features of cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. *Saratovskij Nauchno-meditsinskij Zhurnal* = Saratov Journal of Medical Science. 2009;5(4):352–355. In Russian].
9. Bakakos P, Patentakis G, Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(14):1599–1609.
10. Olivieri D, Chetta A. Therapeutic perspectives in vascular remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chem Immunol Allergy*. 2014;99:216–225. doi: 10.1159/000353307
11. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease and bronchial asthma. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(6):633–639.
12. Cherniaev A, Samsonova A, Avdeev S. Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2009;22(Suppl. 45):82.
13. Cunha DM, Cunha AB, Martins UA, Pinheiro LA, Romão LJ, de Moraes AV et al. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patents. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):15–28.
14. Chronic respiratory diseases: Burden [Computer file]. 2007. URL: [http://www.who.com/Chronic respiratory diseases](http://www.who.com/Chronic%20respiratory%20diseases). GINA 2014. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
15. Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, Westergren-Thorsson G, Larsson-Callert AK. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;29(2):144–155. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.003.
16. Keglrich LF, Borger P. The three A's in asthma — airway smooth muscle, airway remodeling and angiogenesis. *Open Respir Med J*. 2015;9:70–80. doi: 10.2174/1874306401509010070.
17. Kim JD, Lee A, Choi J, Park Y, Kang H, Chang W et al. Epigenetic modulation as a therapeutic approach for pulmonary arterial hypertension. *Exp Mol Med*. 2015;47:e175. doi:10.1038/emm.2015.45.
18. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. COPD 2012;9(2):131–141.
19. Vaidya B, Gupta V. Novel therapeutic approaches for pulmonary arterial hypertension: Unique molecular targets to site-specific drug delivery. *J Control Release*. 2015;211:118–33. doi:10.1016/j.jconrel.2015.05.287
20. White WB, Cook GE, Kowey PR, Calverley PM, Bredenbröcker D, Goehring UM et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest*. 2013;144(3):758–765.

#### Информация об авторах

Одегова Алла Андреевна — врач-терапевт ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» МЗ РФ;

Тарловская Екатерина Иосифовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская ГМА» МЗ РФ.

#### Author information

Alla A. Odegova, MD, Physician, Kirov State Medical Academy; Ekaterina I. Tarlovskaya, MD, PhD, DSc, Professor of Cardiology, Department of Internal Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy.

## Структурно-функциональное состояние миокарда и предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией после электрической кардиоверсии

С. В. Бузюк<sup>1</sup>, Э. Р. Бернгардт<sup>2</sup>,  
В. К. Зафираки<sup>3</sup>, Н. В. Кижватова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

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

<sup>3</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

### Контактная информация:

Бернгардт Эдвард Робертович,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России, ул. Аккуратова,  
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.  
E-mail: edbern@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
23.02.14 и принята к печати 01.02.16.

### Резюме

**Цель работы** — идентифицировать предикторы рецидива фибрилляции предсердий (ФП) у лиц с персистирующей ФП и артериальной гипертензией (АГ) после проведенной электрокардиоверсии (ЭКВ), используя данные о динамике структурно-функциональных изменений сердца во время длительной профилактической антиаритмической терапии (ААТ). **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 127 пациентов с АГ и неклапанной формой персистирующей ФП, у которых проведение ЭКВ привело к восстановлению синусового ритма. Всем пациентам было проведено холтеровское мониторирование (ХМ) и эхокардиография (ЭхоКГ) с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Все больные были разделены на группы для получения определенного антиаритмического препарата (ААП) (пропафенон, соталол, амиодарон). **Результаты и выводы.** Длительность сохранения синусового ритма (СР) после ЭКВ на фоне ААТ имеет наиболее тесную отрицательную связь с величиной переднезаднего размера левого предсердия, отнесенного к площади поверхности тела. Поддержание СР на фоне приема изучавшихся ААП (пропафенон, соталол, амиодарон) в течение 1 года после ЭКВ не сопровождалось изменением основных структурных показателей левых отделов сердца. Амиодарон является более эффективным ААП для профилактики рецидивов ФП после ЭКВ, чем соталол и пропафенон; его действие сопровождается уменьшением времени изоволюмического расслабления левого желудочка и времени замедления трансмитрального кровотока.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, электрокардиоверсия, соталол, амиодарон, пропафенон, структурно-функциональное состояние миокарда

Для цитирования: Бузюк С. В., Бернгардт Э. Р., Зафираки В. К., Кижватова Н. В. Структурно-функциональное состояние миокарда и предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией после электрической кардиоверсии. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):192–203. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-192-203.

## Myocardial structure and function and predictors of recurrent atrial fibrillation in hypertensive patients after electrical cardioversion

S. V. Buzyuk<sup>1</sup>, E. R. Berngardt<sup>2</sup>,  
V. K. Zafiraki<sup>3</sup>, N. V. Kizhvatova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Region Clinic Hospital № 2,  
Krasnodar, Russia

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

<sup>3</sup> Kuban State Medical University,  
Krasnodar, Russia

### Corresponding author:

Edvard R. Berngardt,  
V.A. Almazov Federal North-West  
Medical Research Centre, 2 Akkuratov  
street, St Petersburg, 197341 Russia.  
E-mail: edbern@mail.ru, berngardt@almazovcentre.ru

Received 23 February  
2014; accepted 1 February 2016.

### Abstract

**Objective.** To determine predictors of atrial fibrillation (AF) recurrence in patients with persistent AF and arterial hypertension (HTN) after sinus rhythm (SR) restoration by electrical cardioversion (ECV) using data on the dynamics of structural and functional changes in the heart during prolonged preventive antiarrhythmic therapy (AART). **Design and methods.** The study involved 127 patients with HTN and non-valvular form of persistent AF who underwent ECV leading to the restoration of sinus rhythm. All patients underwent Holter monitoring (HM) and echocardiography, and were randomized into groups for certain anti-arrhythmic drug (propafenone, sotalol, amiodarone). **Results and conclusions.** There is a strong negative correlation between the duration of sinus rhythm after ECV with the prolonged antiarrhythmic therapy and the value of anteroposterior size of the left atrium referred to the body surface area. There was no change in the structural parameters of the left heart one year after ECV when SR was maintained in patients receiving AART (propafenone, sotalol, amiodarone). Amiodarone is more effective for the prevention of AF recurrence after ECV than sotalol or propafenone; and is associated with a decrease in left ventricular isovolumic relaxation time and deceleration time of mitral flow.

**Key words:** atrial fibrillation, hypertension, electrical cardioversion, sotalol, amiodarone, propafenone, structure and function of the myocardium

*For citation:* Buzyuk SV, Bernhardt ER, Zafiraki VK, Kizhvatova NV. Myocardial structure and function and predictors of recurrent atrial fibrillation in hypertensive patients after electrical cardioversion. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):192–203. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-192-203.

### Введение

При увеличении продолжительности жизни населения в 90-х годах XX века фибрилляция предсердий (ФП) стала основной причиной госпитализации по поводу нарушения ритма сердца [1] и тяжелым бременем для здравоохранения развитых стран мира [2, 3]. Наиболее часто ФП развивается на фоне артериальной гипертензии (АГ), особенно в сочетании с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [4].

Согласно современным представлениям при лечении ФП решается ряд основных задач: восстановление синусового ритма (СР), его удержание, контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) при сохраняющейся ФП, профилактика тромбоэмболических осложнений [4], а также предотвращение развития тахииндуцированной кардиомиопатии [5].

Восстановление СР с использованием различных вариантов кардиоверсии у пациентов с ФП является одной из главных задач, определяющих

прогноз и качество жизни. В последнее десятилетие всё большее внимание уделяется новым способам лечения ФП, основанным на внутрисердечных аблационных манипуляциях в зонах, ответственных за развитие и поддержание данной аритмии. Однако до настоящего времени не существует единого мнения о первичном выборе инвазивных методов лечения для пациентов с ФП. Отчасти это обусловлено многими факторами, влияющими на безопасность и эффективность интервенционного лечения.

Слабые и сильные стороны различных вариантов кардиоверсии широко обсуждаются в литературе. В этой связи остается лишь указать, что электрокардиоверсия (ЭКВ) эффективна в 80–98 % случаев, дешевле фармакологической кардиоверсии, а ее безопасность сопоставима с плацебо [6–8]. Это делает ЭКВ методом выбора при плановом восстановлении СР.

При выполнении кардиоверсии восстановление СР удается у большинства пациентов, однако высокая частота рецидивов после процедуры кардиоверсии служит поводом для дальнейших исследований в этой области с целью выявления предикторов рецидивирования, а также эффективных методов поддержания СР в этой группе пациентов. Рецидивы ФП в большинстве случаев развиваются в течение первого месяца после ЭКВ [9, 10]. В качестве сильных предикторов рецидива ФП рассматриваются показатели нарушения автономной регуляции сердца [11], электрической нестабильности миокарда [12, 13]. В литературе обсуждаются различные показатели геометрического ремоделирования сердца у пациентов с АГ, как предикторы не только формирования ФП, но и ее рецидивирования после успешной кардиоверсии [14]. Тем не менее остаются актуальными исследования, направленные на поиск риск-стратификационных моделей для прогнозирования эффективности кардиоверсии у пациентов с АГ, рассматриваемой в качестве наиболее частой причины ФП.

Следует отметить, что эффективность ЭКВ повышается в комбинации с использованием антиаритмических препаратов (ААП): именно такую способность показали амиодарон [15, 16], пропафенон и соталол [17]. После восстановления СР проведение профилактической терапии способствует снижению частоты рецидивов.

**Целью работы** послужило выявление предикторов рецидива ФП у пациентов с персистирующей ФП и АГ после ЭКВ на основании изучения динамики структурно-функциональных изменений сердца на фоне длительной профилактической антиаритмической терапии.

## Материалы и методы

В проспективную часть исследования было включено 127 пациентов с персистирующей ФП, у которых проведение ЭКВ привело к восстановлению СР.

Критерии включения пациентов в проспективную часть исследования: возраст от 18 до 75 лет, наличие неклапанной персистирующей формы ФП на фоне АГ, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к восстановлению СР, успешное восстановление СР посредством плановой ЭКВ, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: онкологические заболевания, психические расстройства, алкоголизм, неконтролируемая АГ, тиреотоксикоз, ожирение III–IV степени, синдром слабости синусового узла, хроническая сердечная недостаточность III функционального класса и выше, дилатационная кардиомиопатия, стенокардия напряжения, пороки сердца, неорганизованный внутрисердечный тромб, «нормализационные» тромбозы в анамнезе, размеры левого предсердия более 50 мм.

У всех больных была диагностирована гипертоническая болезнь I или II стадии, из них у 37 больных (29 %) была АГ 1 степени, у 62 пациентов (49 %) — АГ 2 степени и у 28 больных (22 %) — АГ 3 степени. Критерии степени АГ определялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [18]. Критерии стадии определялись по рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Все пациенты принимали антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с гидрохлортиазидом, блокаторы рецепторов ангиотензина 2 в комбинации с гидрохлортиазидом, бета-адреноблокаторы или в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, или в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина 2.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений при проведении кардиоверсии всем больным назначался непрямой антикоагулянт варфарин под контролем значения международного нормализованного отношения в диапазоне от 2 до 3.

До проведения ЭКВ для получения терапии одним из трех ААП методом простой рандомизации были сформированы три группы лечения по 36 человек в каждой. Пациенты первой группы (32 человека с восстановленным СР) получали пропафенон в дозе по 150 мг 3 раза в сутки, пациенты второй группы (32 человека с восстановленным СР) принимали соталол в средней суточной дозе  $242,8 \pm$

26,4 мг, пациенты третьей группы (33 человека с восстановленным СР) — амиодарон в дозе 200 мг один раз в день вечером пять дней в неделю, с перерывом два дня в неделю [19]. Также была выделена группа из 30 больных АГ I–II стадий с персистирующей ФП, госпитализированных в стационар для восстановления СР, которым для поддержания СР был назначен амиодарон.

ЭКВ выполняли на фоне кратковременного внутривенного наркоза. На контактную поверхность электродов наносился специальный электропроводный гель. Устанавливался синхронный режим дефибрилляции, не допускающий попадания электрического разряда в уязвимый период сердечного цикла. Один электрод дефибриллятора помещался во втором-третьем межреберье справа от правого края грудины, а второй накладывался в области верхушки сердца. Разряд наносился в фазе выдоха. Начинаясь ЭКВ с разряда в 200 Дж. При неэффективности энергию разряда последовательно увеличивали на 100 Дж, затем еще на 60 Дж до достижения максимума в 360 Дж [20].

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда всем пациентам выполняли эхокардиографию на аппарате «Sonos-5500» (Hewlett Packard, США) датчиком 3,5 МГц в В- и М-режимах, а также доплер-эхокардиографию на фоне СР. Исследование проводили в стандартных эхокардиографических позициях до проведения ЭКВ, через 1 месяц и через 12 месяцев после ЭКВ.

Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) от эндокарда МЖП со стороны правого желудочка до эндокарда МЖП со стороны левого желудочка (ЛЖ), толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) от эндокарда ЗСЛЖ до эпикарда ЗСЛЖ, конечный диастолический размер (КДР) от эндокарда МЖП до эндокарда ЗСЛЖ в диастолу. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем вычислялось среднее арифметическое трех величин.

Оценивали размеры камер сердца, изменения клапанов и аорты, глобальную и локальную сократительную способность миокарда.

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле Devereux R. и Reicheck N. [21]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6$$
, где 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы;

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки (мм);

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка (мм);

КДР — конечный диастолический размер левого желудочка (мм).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Критерием гипертрофии миокарда ЛЖ являлось увеличение ИММЛЖ более 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и более 95 г/м<sup>2</sup> у женщин [22].

Индекс передне-заднего размера левого предсердия (ИЛП) рассчитывали как отношение передне-заднего размера левого предсердия к площади поверхности тела. В норме ИЛП составляет менее 2,0 см/м<sup>2</sup> [22].

Индекс конечного диастолического размера ЛЖ (ИКДР) рассчитывали как отношение конечного диастолического размера ЛЖ к площади поверхности тела. В норме ИКДР составляет менее 2,8 см/м<sup>2</sup> [22].

Исследование диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ) основывалось на измерении скорости потока крови через митральный клапан в период наполнения ЛЖ. В данной позиции производили измерение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения — Е (см/с) и скорость кровотока во время предсердной систолы — А (см/с). Рассчитывали их соотношение Е/А, которое в норме не превышает 1,9 ± 0,6 для лиц < 50 лет и 1,1 ± 0,3 для лиц ≥ 50 лет [23].

Также рассчитывали время замедления кровотока через митральный клапан в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс).

При одновременной регистрации кровотока в выносящем тракте ЛЖ и трансмитрального кровотока измерялось время изоволюмического расслабления ЛЖ (мс).

Обязательными условиями доплеровского исследования диастолической функции ЛЖ являлись: наличие у пациента СР, отсутствие митрального стеноза или выраженной митральной или аортальной недостаточности, а также частоты сердечных сокращений не более 90 в минуту [24].

Для оценки эффективности кардиоверсии и проводимой антиаритмической терапии использовалось холтеровское мониторирование (ХМ) **электрокардиографии** в 12 отведениях (ЗАО «ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Для оценки поздних рецидивов ХМ проводилось через 5 дней от момента ЭКВ, в последующем через 1, 6 и 12 месяцев после выполнения ЭКВ. При условии отсутствия зарегистрированных пароксизмов ФП при ХМ или при поверхностном электрокардиографическом исследовании лечение считали эффективным.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 6.0» for Windows. При описании данных мерой центральной тенденции служила средняя арифметическая М, мерой рассеяния —

среднеквадратическое отклонение  $\sigma$  ( $M \pm \sigma$ ), а в случае, если распределение не отвечало критериям нормального — медиана  $Me$  и интерквартильный размах  $[Q1; Q3]$ . Качественные признаки представлены как абсолютные частоты и процентные доли. Для оценки различий между двумя группами использовали параметрический критерий Стьюдента для независимых выборок в случае нормального распределения, в противном случае — непараметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении более чем двух групп использовали дисперсионный анализ, либо его непараметрический аналог — критерий Краскелла-Уоллиса. При сравнении связанных выборок использовали критерий Уилкоксона. Для сравнения долей применяли критерий  $\chi^2$ , а в случаях, когда ожидаемое число наблюдений хотя бы в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2$  было ме-

нее 5 — точный критерий Фишера. Использовали двусторонние варианты статистических критериев. С целью исследования взаимосвязей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для изучения времени до наступления исхода проводилось построение кривых Каплана-Майера. С целью сравнения выживаемости в группах использовали критерий Кокса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных по группам представлена в таблице 1, а результаты профилактической терапии ААП — в таблице 2.

По частоте удержания СР не было обнаружено статистически значимых различий между тремя группами амбулаторных пациентов ни через 1,

Таблица 1

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

| Показатель                                | Пропафенон<br>n = 32 | Соталол<br>n = 32 | Амиодарон<br>n = 33 | Амиодарон<br>(госпитальные<br>больные)<br>n = 30 | p      |
|-------------------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------------------|--------|
| Пол, м:ж                                  | 26:6                 | 22:10             | 24:9                | 22:8                                             | > 0,05 |
| Возраст, годы                             | 57,6 ± 8,3           | 59,9 ± 7,9        | 57,5 ± 6,9          | 57,7 ± 8,0                                       | > 0,05 |
| Курение                                   | 14 (43,8%)           | 11 (34,4%)        | 12 (36,4%)          | 15 (50,0%)                                       | > 0,05 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                    | 28,6 ± 3,7           | 29,3 ± 3,8        | 29,6 ± 4,8          | 29,8 ± 4,2                                       | > 0,05 |
| СД, n(%)                                  | 6 (18,8%)            | 5 (15,6%)         | 5 (15,2%)           | 8 (26,7%)                                        | > 0,05 |
| ХСН I–II ФК, n(%)                         | 24 (75,0%)           | 21 (65,6%)        | 22 (66,7%)          | 25 (83,3%)                                       | > 0,05 |
| Длительность анамнеза<br>ФП, мес.         | 24 [16; 48]          | 26 [23; 54]       | 36 [24; 52]         | 24 [9; 48]                                       | > 0,05 |
| Длительность персисти-<br>рующей ФП, мес. | 2 [1; 4]             | 3 [1,25; 4]       | 2 [1; 4]            | 1,5 [1; 2,5]                                     | > 0,05 |
| Размер ЛП, мм                             | 45,5 ± 3,9           | 46,2 ± 4,4        | 45,6 ± 4,5          | 46,5 ± 4,6                                       | > 0,05 |
| ЛП/ППТ, см/м <sup>2</sup>                 | 2,46 ± 0,37          | 2,45 ± 0,28       | 2,40 ± 0,37         | 2,53 ± 0,35                                      | > 0,05 |
| КДР, мм                                   | 53,6 ± 4,3           | 51,7 ± 5,5        | 50,9 ± 5,1          | 53,1 ± 5,4                                       | > 0,05 |
| КДР/ППТ, см/м <sup>2</sup>                | 2,92 ± 0,39          | 2,77 ± 0,35       | 2,68 ± 0,40         | 2,87 ± 0,35                                      | > 0,05 |
| ФВ ЛЖ, %                                  | 0,61 ± 0,08          | 0,61 ± 0,07       | 0,62 ± 0,10         | 0,61 ± 0,10                                      | > 0,05 |

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ЛП — левое предсердие; ППТ — площадь поверхности тела; КДР — конечный диастолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек.

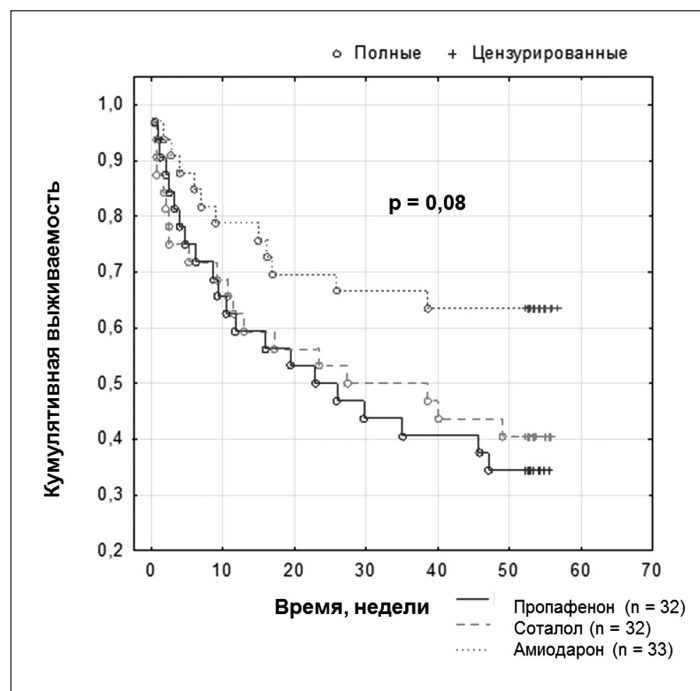
Таблица 2

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ, ПРОПАФЕНОНОМ И СОТАЛОЛОМ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

| Число больных<br>с СР после ЭКВ | Пропафенон<br>(n = 32) | Соталол<br>(n = 32) | Амиодарон<br>(n = 33) | Амиодарон<br>(госпитальные<br>больные)<br>(n = 30) |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|
| Через 1 мес.                    | 25 (78%)               | 24 (75%)            | 29 (87,9%)            | 24 (80%)                                           |
| Через 6 мес.                    | 16 (50%)               | 17 (53%)            | 23 (69,7%)            | 20 (67%)                                           |
| Через 12 мес.                   | 11 (34%)               | 13 (41%)            | 21 (63,6%)            | 16 (53%)                                           |

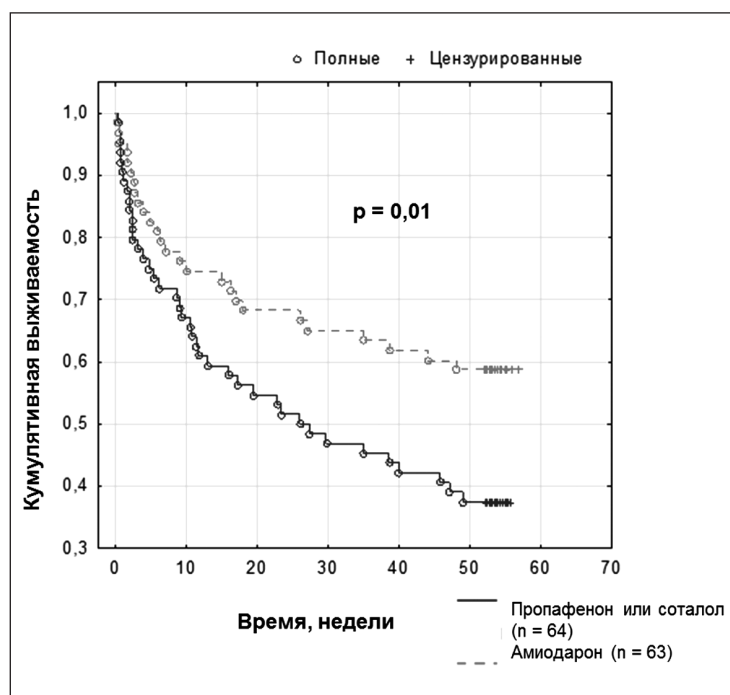
**Примечание:** СР — синусовый ритм; ЭКВ — электрокардиоверсия.

**Рисунок 1. Время до наступления рецидива фибрилляции предсердий в зависимости от принимаемых антиаритмических препаратов у больных с проведением электрокардиоверсии в амбулаторных условиях**



Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

**Рисунок 2. Время до наступления рецидива фибрилляции предсердий в зависимости от принимаемых антиаритмических препаратов (объединенные группы больных на фоне лечения амиодароном либо иным антиаритмическим препаратом)**



Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

ни через 6 месяцев. По истечении 12 месяцев отмечалась тенденция к преобладанию доли больных с СР среди принимавших амиодарон ( $p = 0,08$ ). Однако при сравнении результатов противорецидивной антиаритмической терапии между объединенной группой пациентов, находившихся на лечении амиодароном ( $n = 63$ ), и объединенной группой, принимавшей другие антиаритмические препараты (пропафенон либо соталол,  $n = 64$ ) различия достигли уровня статистической значимости в пользу амиодарона, но лишь по истечении 12 месяцев (59% против 38%,  $p = 0,02$ ). Сходные результаты были получены и при сравнении кривых Каплана-Майера: отмечалась тенденция ( $p = 0,08$ ) к более длительному времени до наступления рецидива ФП на фоне приема амиодарона при сравнении трех групп больных с проведением ЭКВ в амбулаторных условиях (рис. 1). Вероятно, различия не достигли статистически значимого уровня из-за небольшой численности групп, в то время как при анализе объединенных групп в два раза большей численности (амиодарон против иных ААП) такие различия были обнаружены (рис. 2). Хорошо заметно, что почти половина рецидивов ФП наступила в течение первых 10 недель после проведения ЭКВ, в дальнейшем же скорость наступления рецидивов значительно снижалась.

ГЛЖ эхокардиографическим методом была диагностирована у 75 больных, включенных в проспективную часть исследования (59%), у 52 больных (41,0%) ИММЛЖ не превышал нормальных значений (рис. 3).

Через 12 месяцев после проведения ЭКВ на фоне лечения больных всеми избранными препаратами с устойчивым синусовым ритмом изменений ММЛЖ и ИММЛЖ не произошло. У 44% больных сохранялась эксцентрическая ГЛЖ, однако

произошло увеличение доли пациентов с нормальной геометрией левого желудочка (ЛЖ) (ИММЛЖ в пределах нормальных значений, относительная толщина стенки менее 0,42) до 49% (рис. 4).

Средний показатель фракции выброса (ФВ) ЛЖ у больных АГ с ФП составил  $0,61 \pm 0,09$  усл. ед., не было больных с ФВ менее 0,40 усл. ед. Таким образом, систолическая функция ЛЖ у больных АГ была в пределах нормальных значений.

На фоне лечения всеми избранными препаратами через 12 месяцев ФВ не изменилась и составила  $0,62 \pm 0,10$  усл. ед. у больных, получавших амиодарон,  $0,61 \pm 0,07$  усл. ед. у больных, находившихся на терапии соталолом, и  $0,62 \pm 0,09$  усл. ед. у больных, получавших пропафенон.

При изучении динамики структурных показателей левых отделов сердца у пациентов с устойчивым СР было выявлено, что передне-задние размеры левого предсердия (ЛП), КДР ЛЖ, а также отношение этих показателей к площади поверхности тела не претерпели существенных изменений ни в одной из групп (табл. 3–5).

Был проведен анализ исходных структурных показателей левых отделов сердца в подгруппе больных, у которых к концу годового периода наблюдения после успешно проведенной ЭКВ не сохранился СР. Было выявлено, что размеры ЛП, КДР ЛЖ, а также отношение этих показателей к площади поверхности тела существенно превышают таковые в подгруппе больных с устойчивым СР (табл. 6).

После восстановления СР почти у всех больных АГ наблюдалось уменьшенное по сравнению с референтными значениями соотношение пиков Е и А, свидетельствующее о диастолической дисфункции ЛЖ ригидного типа.

Средние значения времени замедления трансмитрального кровотока и времени изоволюмического

**Рисунок 3. Структурное состояние миокарда у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией до электрокардиоверсии**

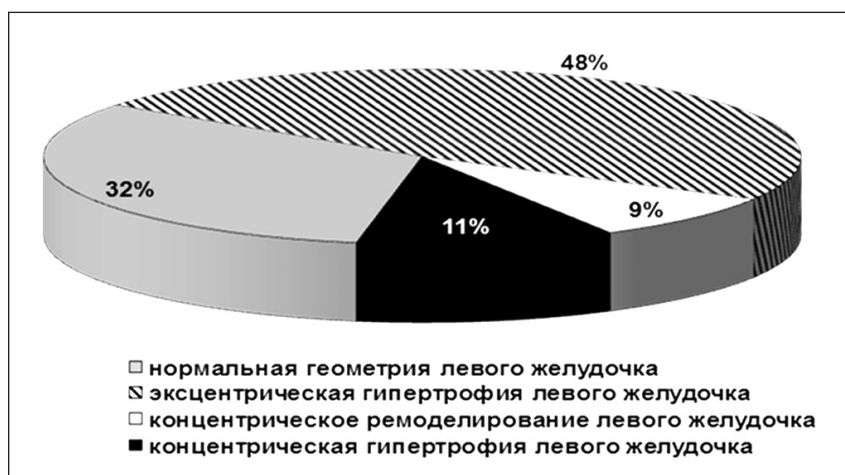


Рисунок 4. Структурное состояние миокарда у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией после электрокардиоверсии

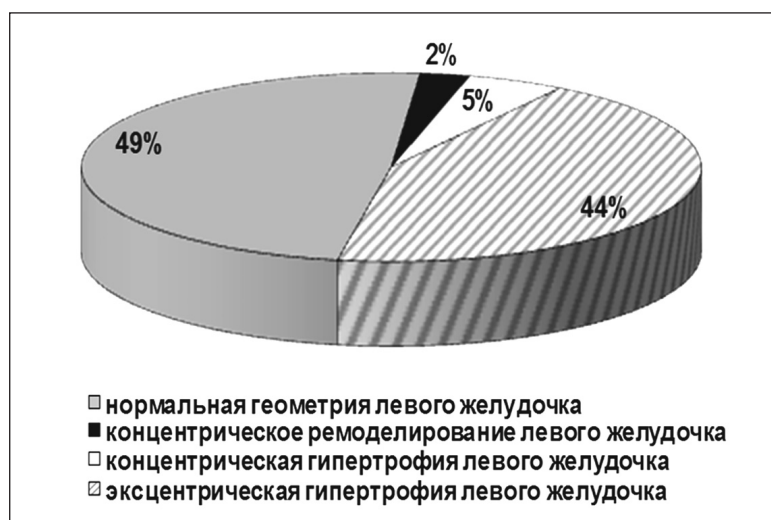


Таблица 3

ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
ПОСЛЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОВЕРСИИ С УСТОЙЧИВЫМ СИНУСОВЫМ РИТМОМ  
В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПРОПАФЕНОНОМ (n = 11)

| Показатели 1,93            | Исходно     | Через 12 мес. | p      |
|----------------------------|-------------|---------------|--------|
| ЛП, мм                     | 44,7 ± 3,7  | 45,3 ± 3,8    | > 0,05 |
| ЛП/ППТ, см/м <sup>2</sup>  | 2,32 ± 0,32 | 2,35 ± 0,35   | > 0,05 |
| КДР, мм                    | 53,0 ± 4,3  | 51,5 ± 4,4    | > 0,05 |
| КДР/ППТ, см/м <sup>2</sup> | 2,75 ± 0,39 | 2,67 ± 0,44   | > 0,05 |

Примечание: ЛП — левое предсердие; ППТ — площадь поверхности тела; КДР — конечный диастолический размер.

Таблица 4

ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
ПОСЛЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОВЕРСИИ С УСТОЙЧИВЫМ СИНУСОВЫМ РИТМОМ  
В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СОТАЛОЛОМ (n = 13)

| Показатель                 | Исходно     | Через 12 мес. | p      |
|----------------------------|-------------|---------------|--------|
| ЛП, мм                     | 44,3 ± 5,6  | 42,7 ± 5,8    | > 0,05 |
| ЛП/ППТ, см/м <sup>2</sup>  | 2,29 ± 0,29 | 2,21 ± 0,30   | > 0,05 |
| КДР, мм                    | 49,5 ± 6,2  | 48,9 ± 5,1    | > 0,05 |
| КДР/ППТ, см/м <sup>2</sup> | 2,56 ± 0,32 | 2,53 ± 0,29   | > 0,05 |

Примечание: ЛП — левое предсердие; ППТ — площадь поверхности тела; КДР — конечный диастолический размер.

Таблица 5

ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
ПОСЛЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОВЕРСИИ С УСТОЙЧИВЫМ СИНУСОВЫМ РИТМОМ  
В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ (n = 21)

| Показатель                 | Исходно     | Через 12 мес. | p      |
|----------------------------|-------------|---------------|--------|
| ЛП, мм                     | 44,1 ± 4,5  | 43,8 ± 4,3    | > 0,05 |
| ЛП/ППТ, см/м <sup>2</sup>  | 2,30 ± 0,34 | 2,28 ± 0,31   | > 0,05 |
| КДР, мм                    | 50,8 ± 5,5  | 51,3 ± 4,3    | > 0,05 |
| КДР/ППТ, см/м <sup>2</sup> | 2,63 ± 0,39 | 2,67 ± 0,35   | > 0,05 |

Примечание: ЛП — левое предсердие; ППТ — площадь поверхности тела; КДР — конечный диастолический размер.

Таблица 6

**СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОВЕРСИИ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСТОЙЧИВОСТИ СИНУСОВОГО РИТМА В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА  
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ, СОТАЛОЛОМ И ПРОПАФЕНОНОМ**

| Показатель                 | СР,<br>n = 45 | ФП,<br>n = 52 | p       |
|----------------------------|---------------|---------------|---------|
| ЛП, мм                     | 44,3 ± 4,6    | 47,0 ± 3,5    | 0,002   |
| ЛП/ППТ, см/м <sup>2</sup>  | 2,30 ± 0,30   | 2,55 ± 0,33   | < 0,001 |
| КДР, мм                    | 50,8 ± 5,5    | 53,1 ± 4,5    | 0,02    |
| КДР/ППТ, см/м <sup>2</sup> | 2,63 ± 0,37   | 2,89 ± 0,38   | 0,003   |

**Примечание:** СР — синусовый ритм; ФП — фибрилляция предсердий; ЛП — левое предсердие; ППТ — площадь поверхности тела; КДР — конечный диастолический размер.

Таблица 7

**ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У БОЛЬНЫХ С ВОССТАНОВЛЕННЫМ СИНУСОВЫМ РИТМОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ,  
СОТАЛОЛОМ И ПРОПАФЕНОНОМ**

| Показатель    | Пропафенон<br>(n = 11) |              | Соталол<br>(n = 13) |              | Амиодарон<br>(n = 21) |               |
|---------------|------------------------|--------------|---------------------|--------------|-----------------------|---------------|
|               | Исходно                | Через 1 год  | Исходно             | Через 1 год  | Исходно               | Через 1 год   |
| DT, мсек      | 204,1 ± 18,1           | 200,3 ± 19,4 | 197,6 ± 22,3        | 198,6 ± 22,6 | 196,3 ± 20,2          | 184,2 ± 20,3* |
| ВИВР, мсек    | 85,7 ± 6,6             | 83,4 ± 6,9   | 88,3 ± 7,2          | 83,1 ± 6,0*  | 88,9 ± 7,8            | 85,1 ± 7,1*   |
| Е, см/сек     | 68,9 ± 6,1             | 66,7 ± 5,1   | 69,3 ± 6,4          | 68,7 ± 6,7   | 61,0 ± 5,7            | 59,4 ± 6,2    |
| А, см/сек     | 72,6 ± 6,2             | 72,3 ± 6,5   | 74,8 ± 5,8          | 75,0 ± 6,1   | 73,3 ± 6,0            | 71,1 ± 6,9    |
| Е/А, усл. ед. | 0,96 ± 0,11            | 0,93 ± 0,08  | 0,94 ± 0,10         | 0,93 ± 0,10  | 0,85 ± 0,09           | 0,83 ± 0,10   |

**Примечание:** DT — время замедления кровотока через митральный клапан в фазу раннего диастолического наполнения левого желудочка; пик Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения; пик А — максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы; ВИВР — время изоволюмического расслабления; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

расслабления ЛЖ оказались в пределах референтных значений, однако верхняя граница их диапазона выходила за эти пределы.

На фоне терапии ААП у больных с устойчивым СР существенных изменений пиков Е и А, а также их соотношения не произошло (табл. 6). На фоне лечения амиодароном произошло уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления трансмитрального кровотока, а у больных, получавших соталол, уменьшилось время изоволюмического расслабления ЛЖ, что может являться положительным прогностическим признаком. На фоне терапии пропафеноном изменений показателей, характеризующих ДФЛЖ, обнаружено не было (табл. 7).

При проведении корреляционного анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между длительностью существования СР после ЭКВ и отношением передне-заднего размера ЛП к площади поверхности тела. В то же время между абсолютными размерами ЛП и длительностью существования СР после ЭКВ имелась лишь слабая

отрицательная связь, что указывает на более важное значение нормированного по отношению к площади поверхности тела (ППТ) показателя.

Была выявлена слабая отрицательная связь ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ) между длительностью существования СР после ЭКВ и возрастом больного, что указывает на рост частоты ФП среди популяции старшего возраста. Также была выявлена слабая отрицательная связь между длительностью существования СР после ЭКВ и отношением КДР ЛЖ к ППТ и ИММЛЖ, что, по-видимому, указывает на ведущую роль ремоделирования миокарда ЛЖ в патогенезе ФП (табл. 8).

Доля больных с успешно проведенной ЭКВ на фоне терапии всеми избранными препаратами (амиодароном, соталолом, пропафеноном) была сопоставима и составляла от 88 до 92 %, что соответствует данным других авторов [25].

Выявление предикторов эффективного восстановления и поддержания СР у больных с ФП является актуальной проблемой кардиологии, данные по этому вопросу немногочисленны

**СВЯЗЬ МЕЖДУ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ СУЩЕСТВОВАНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА  
ПОСЛЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОВЕРСИИ И СТРУКТУРНЫМ СОСТОЯНИЕМ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

| Показатель                                                  | Коэффициент корреляции |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|
| Конечно-диастолический размер ЛЖ                            | –0,18*                 |
| Конечно-диастолический размер ЛЖ / площадь поверхности тела | –0,26**                |
| Передне-задний размер ЛП                                    | –0,27**                |
| Передне-задний размер ЛП / площадь поверхности тела         | –0,37†                 |
| Индекс массы миокарда ЛЖ                                    | –0,26**                |

**Примечание:** ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; † —  $p < 0,001$ .

и противоречивы, возможно, в связи с этиологической неоднородностью ФП у различных больных. Paraskevaidis I.A. с соавторами (2005) выявили, что у больных с изолированной ФП наиболее сильно предсказывали эффективность ЭКВ степень передне-заднего укорочения ЛЖ ( $> 30\%$ ) и скорость кровотока в области ушка ЛП ( $> 20$  см/с) по данным импульсного доплеровского режима чреспищеводной эхокардиографии [26].

По данным Olshansky B. с соавторами (2005), увеличение абсолютного размера ЛП (отношение шансов 1,32 для размера более 5,5 см; 1,16 для размера 4,6–5,5 см; 1,23 для размера 4,1–4,5 см;  $p = 0,008$ ) были независимыми предикторами рецидива аритмии после ЭКВ [27].

Через 12 месяцев после проведения ЭКВ на фоне лечения больных всеми избранными препаратами с устойчивым СР изменений ММЛЖ и ИММЛЖ, а также ФВ ЛЖ не произошло.

По данным ряда авторов, гипертоническое ремоделирование миокарда является фактором риска развития ФП у пациентов с АГ [28, 29]. На фоне длительного поддержания устойчивого СР доля больных с диастолической дисфункцией ЛЖ ригидного типа не изменилась, однако на фоне лечения амиодароном произошло уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления трансмитрального кровотока, что говорит о более благоприятном эффекте амиодарона на состояние диастолической дисфункции миокарда и, возможно, определяет его наибольшее профилактическое действие в сравнении с исследуемыми в работе антиаритмическими препаратами. Не исключено, что амиодарон, помимо антиаритмического эффекта, обладает рядом свойств, направленных на блокирование механизмов, способствующих ремоделированию миокарда, таких как дисбаланс автономной регуляции, нарушение диастолической функции сердца [30]. У больных, получавших соталол, уменьшилось время изоволюмического расслабления

ЛЖ. На фоне терапии пропафеноном изменения показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, не обнаружено.

### Выводы

1. Длительность сохранения СР после ЭКВ на фоне антиаритмической терапии имеет наиболее тесную отрицательную связь с величиной передне-заднего размера ЛП, отнесенного к ППТ.

2. Поддержание СР на фоне приема изучавшихся ААП (пропафенон, соталол, амиодарон) в течение 1 года после ЭКВ не сопровождалось изменением основных структурных показателей левых отделов сердца.

3. Амиодарон является более эффективным ААП для профилактики рецидивов ФП после ЭКВ, чем соталол и пропафенон; его действие сопровождается уменьшением времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления трансмитрального кровотока.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *European Heart Journal*. 1998;19(9):1294–1320.
2. Колбин А. С., Татарский Б. А., Бисерова И. Н. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19:17. [Kolbin AS, Tatarskiy BA, Biserova IN. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Pharmacologia i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010;19:17. In Russian].
3. Kerr CR, Klein GJ. Atrial fibrillation-future directions. *Can J Cardiol*. 1996;12 Suppl A:58A–61A.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with

the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385–1413.

5. Бернгардт Э. Р., Пармон Е. В., Трешкур Т. В., Шляхто Е. В. Тахиндуцированная кардиомиопатия. Вестник Российской академии медицинских наук. 2007;4:40–45. [Berngardt ER, Parmon EV, Treshkur TV, Shlyakhto EV. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007;(4):40–45. In Russian].

6. Golzari H, Cebul RD, Bahler RC. Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):311–323.

7. Murdock DK, Schumock GT, Kalieba J, Olson K, Guenette AJ. Clinical and cost comparison of ibutilide and direct-current cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*. 2000;85(4):503–506.

8. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med*. 2003;139(12):1018–33.

9. Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, Wellens HJ. Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(2):122–128.

10. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):167–173.

11. Бернгардт Э. Р. Роль автономной нервной системы в развитии фибрилляции предсердий. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 2011;1:68–71. [Berngardt ER. The role of the autonomic nervous system in the development of atrial fibrillation. *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*. 2011;1:68–71. In Russian].

12. Шляхто Е. В., Бернгардт Э. Р., Пармон Е. В., Цветникова А. А. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти. Вестник аритмологии. 2005;38:49–55. [Shlyakhto EV, Berngardt ER, Parmon EV, Cvetnikova AA. Heart rate turbulence in the risk assessment sudden cardiac death. *Vestnik Aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2005;38:49–55. In Russian].

13. Татарский Б. А., Воробьев И. В. Роль нарушений предсердного проведения возбуждения в генезе фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2006;41:39–46. [Tatarsky BA, Vorobyov IV. Role of violations atrial conduction of excitation in the genesis atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii = Journal of arrhythmology*. 2006;41:39–46. In Russian].

14. Татарский Б. А., Арутюнов Г. П. Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: особенности предсердного ремоделирования. Журнал сердечная недостаточность. 2011;12(5):302–308. [Tatarsky BA, Arutunov GP. Heart failure and atrial fibrillation: peculiarities of atrial remodeling. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost = Journal of Heart failure*. 2011;12(5):302–308. In Russian].

15. Opolski G, Stanisławska J, Górecki A, Swiecicka G, Torbicki A, Kraska T. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol*. 1997;20(4):337–340.

16. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000;21(1):66–73.

17. Lai LP, Lin JL, Lien WP, Tseng YZ, Huang SK. Intravenous sotalol decreases transthoracic cardioversion energy requirement for chronic atrial fibrillation in humans: assessment of the

electrophysiological effects by biatrial basket electrodes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1434–1441.

18. 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). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281–1357.

19. Кушаковский М. С. Аритмии сердца (расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей. Издание 2-е, дополненное, расширенное и частично исправленное. СПб: ИКФ «Фолиант». 1998. 640 с. [Kusakovski MS. Cardiac arrhythmias (heart rhythm disorders and conduction disorders. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinic, treatment). *Guide for physicians*. Edition 2, enlarged, expanded and partially corrected. St Petersburg: «Pholiant». 1998. p. 640. In Russian].

20. Трешкур Т. В., Бернгардт Э. Р., Кандиева А. А., Желнинова Т. А., Бузюк С. В., Кижватова Н. В. и др. Способ восстановления синусового ритма путем электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в амбулаторных условиях. Новая медицинская технология. Разрешение ФС № 2011/318 от 03.10.2011. [Treshkur TV, Berngardt ER, Kanidyeva AA, Zhelminova TA, Buzyuk SV, Kizhvatoва NV et al. A method of restoring sinus rhythm by electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation in an outpatient setting. *New medical technology*. In Russian].

21. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4(6):1222–1230.

22. Abergel E, Tase M, Bohlader J, Menard J, Chatellier G. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol*. 1995;75(7):489–503.

23. Klein AL, Cohen GI. Doppler echocardiographic assessment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis, and cardiac tamponade. *Cleve Clin J Med*. 1992;59(3):278–290.

24. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика, 2005. 344 с. [Schiller N, Osipov MA. *Clinical Echocardiography*. Moscow: Practice. 2005. P. 344. In Russian].

25. Nergårdh A, Nordlander R, Frick M. Rate of conversion and recurrence after sotalol treatment in patients with direct current-refractory atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2006;29(2):56–60.

26. Paraskevaidis IA, Dodouras T, Tsiapras D, Kremastinos DT. Prediction of successful cardioversion and maintenance of sinus rhythm in patients with lone atrial fibrillation. *Chest*. 2005;127(2):488–494.

27. Olshansky B, Heller EN, Mitchell B, Chandler M, Slater W, Green M et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? *J Am Coll Card*. 2005;45(12):2026–2033.

28. Овечкин А. О., Тарловская Е. И., Чапурных А. В., Тарловский А. К., Ильиных Е. И. Ремоделирование сердца при эссенциальной гипертензии, осложненной пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2000;20:52–58. [Ovechkin VA, Tarlovskaya EI, Chapurnykh AV, Tarlovskiy AK, Ilyinykh EI. Cardiac remodeling in essential hypertension complicated with paroxysmal atrial fibrillation prezhdsrdy. *Vestnik Aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2000;20:52–58. In Russian].

29. Еременко Е. Ю., Егорова Е. А., Соколова Л. А. Гипертоническое ремоделирование миокарда как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артери-

альной гипертензией. ВА. 2011;64:38–43. [Eremenko EY, Egorova EA, Sokolova LA. Hypertensive myocardial remodeling as a risk factor for atrial fibrillation in patients with hypertension. Vestnik Aritmologii = Journal of arrhythmology. 2011;64:38–43. In Russian].

30. Tachikawa H, Kodama M, Watanabe K, Takahashi T, Ma M, Kashimura T et al. Amiodarone improves cardiac sympathetic nerve function to hold norepinephrine in the heart, prevents left ventricular remodeling, and improves cardiac function in rat dilated cardiomyopathy. Circulation. 2005;111(7):894–899.

#### Информация об авторах

Бузюк Светлана Викторовна — врач-кардиолог ГБУЗ «Краснодарская краевая клиническая больница № 2» МЗ КК;

Бернгардт Эдвард Робертович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зафираки Виталий Константинович — доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»;

Кижватова Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет».

#### Author information

Svetlana V. Buzyuk, MD, Cardiologist, Krasnodar Region Clinical Hospital № 2;

Edward R. Berngardt, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Electrocardiology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Vitaliy K. Zafiraki, MD, PhD, Docent, Kuban State Medical University;

Natalya V. Kizhvatova, MD, PhD, Docent, Kuban State Medical University.

## **Сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана и лозартана при артериальной гипертензии 1–2 степени**

**Н. Э. Звартау<sup>1</sup>, А. О. Конради<sup>1</sup>, Е. В. Корнева<sup>2</sup>,  
Н. А. Бессонова<sup>3</sup>, С. А. Болдуева<sup>4</sup>, Л. П. Егорова<sup>5</sup>,  
В. В. Езип<sup>6</sup>, Б. М. Голощекин<sup>7</sup>, С. Ю. Марцевич<sup>8</sup>,  
С. С. Сайганов<sup>4</sup>, З. С. Шогенов<sup>9</sup>, Ж. Д. Кобалава<sup>10</sup>,  
А. Ю. Вишневский<sup>11</sup>, К. Н. Зражевский<sup>12</sup>,  
Н. Ю. Хозяинова<sup>2</sup>, М. Ю. Самсонов<sup>2</sup>**

### **Контактная информация:**

Хозяинова Наталья Юрьевна,  
ЗАО «Р-Фарм», Ленинский пр.,  
д. 111 Б, Москва, Россия, 119421.  
Факс: +7(495)956–79–38.  
Тел.: +7(495)956–79–37.  
E-mail: khozyainova@rpharm.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный федеральный медицинский исследователь-  
ский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохра-  
нения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Закрытое акционерное общество «Р-Фарм», Москва, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская больница № 28», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Первый Санкт-  
Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохра-  
нения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Консультативно-диагностический центр № 85»,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>7</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научно-исследовательский центр про-  
филактической медицины» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская клиническая больница № 81» Департамента  
здравоохранения Москвы, Москва, Россия

<sup>10</sup> Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования «Российский университет  
дружбы народов», Москва, Россия

*Статья поступила в редакцию  
15.02.16 и принята к печати 31.03.16.*

<sup>11</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

<sup>12</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская больница № 38 имени Н. А. Семашко»,  
Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** В 13 исследовательских центрах проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы антигипертензивной эффективности и безопасности антагонистов рецепторов к ангиотензину II фимасартана и лозартана в параллельных группах у амбулаторных взрослых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени через 12 недель терапии. **Материалы и методы.** В исследование включались пациенты со средним систолическим артериальным давлением (САД) в положении сидя  $\geq 140$  мм рт. ст. и  $\leq 179$  мм рт. ст.; ранее получавшие лечение больные должны были пройти период «отмывки». Стартовая доза фимасартана составляла 60 мг, лозартана — 50 мг; при САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. через 4 и 8 недель от начала терапии дозы увеличивались до 120 и 100 мг соответственно. Первичным критерием эффективности являлось изменение среднего САД (в положении сидя) через 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем с демонстрацией «не худшей» эффективности фимасартана (величина незначимых различий была задана на уровне 5,5 мм рт. ст.) **Результаты.** В популяцию для оценки эффективности и безопасности вошло 179 рандомизированных пациентов: 89 в группе терапии фимасартаном и 90 — в группе лозартана. Группы не различались по основным параметрам, включая демографические данные и характеристики АГ. Через 12 недель терапии среднее значение САД в группе фимасартана составило  $127,7 \pm 8,0$  мм рт. ст. ( $-25,2 \pm 8,6$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями), в группе лозартана —  $127,6 \pm 5,6$  мм рт. ст. ( $-24,3 \pm 7,8$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями). Различия в средней степени снижения САД между группами составили  $-0,18 \pm 1,00$  ( $p = 0,390$ ), верхняя граница 95% доверительного интервала была равна 1,47 мм рт. ст., что позволило подтвердить первичный критерий эффективности. Подтверждения «не худшей» эффективности фимасартана были получены и при оценке вторичных критериев динамики САД и ДАД по визитам исследования и количеству ответивших на лечение больных. Профили безопасности фимасартана и лозартана оказались сопоставимыми. **Выводы.** Фимасартан хорошо переносится, безопасен и обеспечивает сопоставимое с лозартаном снижение уровня артериального давления у амбулаторных пациентов с АГ 1–2 степени.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, сравнительная эффективность, эффективность и безопасность, сравнительное исследование

Для цитирования: Звартау Н. Э., Конради А. О., Корнева Е. В., Бессонова Н. А., Болдуева С. А., Егорова Л. П., Езип В. В., Голощекин Б. М., Марцевич С. Ю., Сайганов С. С., Шогенов З. С., Кобалава Ж. Д., Вишневский А. Ю., Зражевский К. Н., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю. Сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана и лозартана при артериальной гипертензии 1–2 степени. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):204–216. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-204-216.

## Efficacy and safety of fimasartan, a new angiotensin-receptor blocker, compared to losartan in mild-to-moderate hypertension

N. E. Zvartau<sup>1</sup>, A. O. Konradi<sup>1</sup>, E. V. Korneva<sup>2</sup>,  
N. A. Bessonova<sup>3</sup>, S. A. Boldueva<sup>4</sup>, L. P. Egorova<sup>5</sup>,  
V. V. Esip<sup>6</sup>, B. M. Goloshchekin<sup>7</sup>, S. Yu. Martsevich<sup>8</sup>,  
S. S. Sayganov<sup>4</sup>, Z. S. Shogenov<sup>9</sup>, Zh. D. Kobalava<sup>10</sup>,  
A. Yu. Vishnevskiy<sup>11</sup>, K. N. Zrazhevskiy<sup>12</sup>,  
N. Yu. Khozyainova<sup>2</sup>, M. Yu. Samsonov<sup>2</sup>

### Corresponding author:

Natalya Yu. Khozyainova,  
JSC «R-Pharm», 111B Leninsky avenue,  
Moscow, 119421 Russia.  
Phone: +7 (495)956–79–37.  
Fax: +7 (495)956–79–38.  
E-mail: khozyainova@rpharm.ru

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

<sup>2</sup> JSC «R-Pharm», Moscow, Russia

<sup>3</sup> City Hospital № 28, St Petersburg, Russia

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named  
author I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

<sup>5</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Consultative and Diagnostic Centre № 85,  
St Petersburg, Russia

<sup>7</sup> City Hospital № 15, St Petersburg, Russia

<sup>8</sup> Department of Preventive Pharmacology, State Research  
Center for Preventive Medicine, St Petersburg, Russia

<sup>9</sup> Municipal Hospital № 81, Moscow, Russia

<sup>10</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>11</sup> Pokrovskaya City Hospital, St Petersburg, Russia

<sup>12</sup> Hospital № 38 named author Semashko NA,  
St Petersburg, Russia

Received 15 February 2016;  
accepted 31 March 2016.

### Abstract

**Background.** A phase III multicenter open-label randomized comparative trial on antihypertensive efficacy and safety of fimasartan and losartan in parallel groups for adult outpatients with arterial hypertension (AH) 1–2 grade during 12 weeks of therapy was performed in 13 investigational sites of Russia. **Design and methods.** The study included patients with mean systolic blood pressure (SBP) in the sitting position  $\geq 140$  mm Hg and  $\leq 179$  mm Hg, previously treated patients underwent a «wash-out» period. The starting therapy was fimasartan 60 mg per day or losartan 50 mg per day, in case blood pressure was maintained at the level SBP  $\geq 140$  mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mm Hg at 4 and 8 weeks of therapy the doses were increased up to 100 and 120 mg, respectively. Primary end-point was change from baseline in “office” sitting SBP at week 12 that was intended to show a “non-inferior” fimasartan efficiency (non-significant difference was set at 5,5 mm Hg). **Results.** Altogether 179 patients were randomized either to fimasartan (n = 89) or losartan (n = 90) groups. There were no differences between groups by demographic data and the characteristics of hypertension. After 12 weeks of treatment, mean SBP was  $127,7 \pm 8,0$  mm Hg ( $-25,2 \pm 8,6$  mm Hg compared with baseline) in group fimasartan and  $127,6 \pm 5,6$  mm Hg ( $-24,3 \pm 7,8$  mm Hg compared with baseline) in losartan group. The mean change in SBP was  $-0,18 \pm 1,00$  mm Hg (p = 0,390), the upper limit of the 95 % confidence interval was equal to 1,47 mm Hg that confirms the primary criterion of effectiveness. “Non-inferior” fimasartan efficiency was confirmed by the secondary criteria — the change in SBP and DBP at follow-up visits and the response rate.

Safety profiles of fimasartan and losartan were comparable. **Conclusions.** Fimasartan is well tolerated, safe and provides similar to losartan BP lowering effect in outpatient population.

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, comparative efficacy, efficacy and safety, comparative trial

*For citation:* Zvartau NE, Konradi AO, Korneva EV, Bessonova NA, Boldueva SA, Egorova LP, Esip VV, Goloshchekin BM, Martsevich SYu, Sayganov SS, Shogenov ZS, Kobalava ZhD, Vishnevskiy AYU, Zrazhevskiy KN, Khozyainova NYu, Samsonov MYu. Efficacy and safety of fimasartan, a new angiotensin-receptor blocker, compared to losartan in mild-to-moderate hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2016;22(2):204–216. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-204-216.

## Введение

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (сартаны) появились в арсенале средств для лечения артериальной гипертензии (АГ) лишь в середине 90-х годов прошлого столетия, но на сегодняшний день уже относятся к основным классам антигипертензивных препаратов в рекомендациях всех международных авторитетных сообществ и часто используются как препараты первой линии терапии АГ наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [1–2]. Это не удивительно, так как роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений, а препараты, влияющие на ее активность, занимают широкую нишу в лечении кардиальных патологий. В многочисленных исследованиях была доказана великолепная антигипертензивная эффективность сартанов, положительное влияние на органы-мишени и прогноз [3–6]. Кроме того, сартаны обладают одним неоспоримым преимуществом перед близким по действию классом препаратов — ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: лучшей переносимостью [7]. Компанией «Бориунг Фармасьютикал Ко. Лтд» (Республика Корея) был разработан новый представитель класса сартанов — фимасартан (Канарб). Препарат с 2010 года разрешен к применению в Корее для лечения больных АГ и по результатам клинических исследований показал сравнимую безопасность с другими представителями данного класса [8–9], несколько более выраженное снижение уровня артериального давления (АД) по сравнению с лозартаном [8] и сопоставимую с валсартаном 24-часовую антигипертензивную эффективность [9]. Для оценки эффективности и безопасности в российской популяции проводилось предрегистрационное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы антигипертензивной эффективности и безопасности препаратов Канарб (фимасартан), производства «Бориунг Фармасьютикал Ко. Лтд» (Республика Корея), таблетки 60/120 мг в сутки, и Козаар (лозартан), производства «Мерк Шарп и Доум Б. В.» (Нидерланды), таблетки 50/100 мг в сутки в парал-

лельных группах у амбулаторных взрослых пациентов с АГ 1–2 степени через 12 недель терапии в 13 исследовательских центрах России. Дополнительно в одном из центров проводилась оценка фармакокинетических параметров после однократного приема фимасартана, результаты данного анализа были представлены ранее [10].

## Материалы и методы

### Популяция исследования

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, у которых с момента постановки диагноза первичной АГ 1–2 степени прошло не менее трех месяцев, и соответствующие следующим критериям на визите скрининга: среднее систолическое артериальное давление (САД) в положении сидя  $\leq 179$  мм рт. ст. для больных, ранее никогда не получавших антигипертензивную терапию, или  $140 \leq \text{САД} \leq 179$  мм рт. ст. для пациентов, получающих лечение, но только при условии безопасности и пользы от его отмены и перевода на исследуемую терапию; отрицательный тест на беременность у женщин репродуктивного возраста. Пациенты, которым требовался «период отмывки» от предшествующей антигипертензивной терапии, должны были соответствовать дополнительным критериям на визите рандомизации:  $\text{САД} \geq 140$  мм рт. ст. и  $\leq 179$  мм рт. ст., отрицательный тест на беременность у женщин репродуктивного возраста. В исследование не включались пациенты: с АГ 3 степени; при необходимости приема более одного антигипертензивного препарата; со вторичной АГ (стеноз почечной артерии, первичный гиперальдостеронизм и так далее); с известной гиперчувствительностью или противопоказаниями к назначению исследуемых препаратов; с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая клапанную патологию и кардиомиопатию); с почечной недостаточностью (снижение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта, менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени и/или повышением уровня трансаминаз — аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ), в два раза

и более превышающего верхнюю границу нормы); с вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и/или С, сифилисом в анамнезе; с неконтролируемым сахарным диабетом ( $Hb_{A1c} > 7\%$ ); с тяжелыми системными или онкологическими заболеваниями; лица, употребляющие наркотики, страдающие алкоголизмом, психическими заболеваниями; с генетическими заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей; беременные, кормящие грудью или не использующие адекватных методов контрацепции.

#### *Дизайн исследования*

Данное исследование проводилось в рамках процедуры регистрации лекарственного препарата Канарб (фимасартан), производства Бориунг Фармасьютикал Ко. Лтд (Республика Корея) в Российской Федерации. Исследование было проведено в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации и этическими принципами.

По методологии это было многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы в параллельных группах; в качестве препарата сравнения был выбран Козаар (лозартан) — один из наиболее хорошо изученных и широко применяемых в Российской Федерации препаратов из класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II [11].

Исследование включало три этапа (периода): скрининг (до 14 дней), лечение (12 недель), наблюдение (4 недели). Длительность периода скрининга зависела от предшествующей антигипертензивной терапии — пациенты, получающие лечение, должны были пройти «период отмывки» (7 дней без приема любых антигипертензивных препаратов), при необходимости ему предшествовал период снижения дозы (не более 7 дней).

После скрининга следовал 12-недельный период терапии, в котором пациентам в соответствии с рандомизацией назначался либо фимасартан, либо лозартан. Начальные дозы фимасартана и лозартана составляли соответственно 60 и 50 мг. Препарат рекомендовалось принимать перорально, однократно в сутки утром, по возможности в одно и то же время, за исключением дней визита в исследовательский центр, так как оценка клинической эффективности и безопасности проводилась на следующее утро после приема препарата (на каждом визите уровень АД измерялся в соответствии с рекомендованной процедурой с использованием предоставленного сертифицированного механического тонометра

после 5 минут отдыха). АД измерялось трижды с интервалом не менее минуты, регистрировалось среднее из трех измерений. В дни визита препарат принимался в исследовательском центре после проведения запланированных процедур. Дозы препаратов могли быть увеличены до 120 и 100 мг соответственно в следующих случаях: по результатам оценки состояния пациента при телефонном контакте через 2 недели от начала лечения (при необходимости пациент мог быть приглашен на внеплановый визит для коррекции терапии); при уровне САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. на плановых визитах через 4 и 8 недель от начала терапии.

На протяжении всего исследования были запрещены к приему следующие лекарственные препараты: любые другие антигипертензивные препараты; лекарственные препараты, которые могли повлиять на оценку эффективности, включая регулярный прием нестероидных противовоспалительных средств, вазодилататоров, трициклических антидепрессантов и так далее (разрешались препараты для лечения глаукомы без изменения дозы на протяжении всего исследования, ацетилсалициловая кислота в дозе 50–325 мг в сутки); транквилизаторы, седативные, снотворные препараты, нейролептики; калийсодержащие добавки; препараты лития; стероидные гормоны (за исключением лекарственных форм для местного применения), адренокортикотропный гормон; кетоконазол; препараты, ингибирующие ОАТР1 В1-переносчик.

После завершения периода лечения пациенты наблюдались в течение еще 4 недель; при этом они получали назначенную врачом-исследователем антигипертензивную терапию.

#### *Оценка эффективности*

Первичным критерием эффективности являлось изменение среднего САД (в положении сидя) через 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем с демонстрацией «не худшей» эффективности фимасартана по сравнению с лозартаном в качестве активного контроля.

Вторичные критерии эффективности включали: изменение среднего САД (в положении сидя) через 4 и 8 недель терапии по сравнению с исходным уровнем; изменение ДАД (в положении сидя) через 4, 8 и 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем; определение доли пациентов, ответивших на терапию через 12 недель лечения (ответ на терапию определялся при среднем САД в положении сидя  $< 140$  мм рт. ст. или при условии, что снижение среднего САД составляет  $> 10\%$  от исходного уровня).

*Оценка безопасности*

Параметры безопасности включали: результаты клинической оценки на каждом визите (физикальное обследование с осмотром по системам и органам, с измерением жизненно важных показателей — АД, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и температуры тела); данные электрокардиографии (на визите скрининга, рандомизации и через 12 недель терапии с оценкой частоты сердечных сокращений и длительности интервалов: PQ, QT, QTc и QRS); лабораторные показатели определялись на каждом визите, кроме завершающего визита в периоде наблюдения, натошак, включали клинический и биохимический анализ крови (с оценкой липидного спектра исходно и при завершении лечения), общий анализ мочи с расчетом скорости клубочковой фильтрации по модифицированной формуле Кокрофта-Голта, анализ мочи на беременность у женщин репродуктивного возраста); количество пациентов (%), которым потребовалось снижение дозы или отмена исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов; нежелательные явления, включая серьезные, которые регистрировались с момента включения пациента в исследование и до его окончания.

*Расчет размера выборки*

Расчеты проводились вручную и были воспроизведены в валидизированном статистическом пакете «Stata 12» с использованием модуля *ssi*. Опираясь на опубликованные результаты клинического исследования III фазы [8], для настоящего исследования использовали ледующие исходные данные: 1) исследование должно было проводиться как «non-inferiority trial», то есть эффект исследуемого препарата должен отличаться от эффекта препарата сравнения не более чем на величину незначимых отличий. Последняя была определена как половина различий между эффектом плацебо, составляющим для САД 7 мм рт. ст. [12], и величиной эффекта фимасартана — 18 мм рт. ст. [8], то есть 5,5 мм рт. ст.; 2) величина стандартного отклонения САД у пациентов, принимавших фимасартан, составляла 13 мм рт. ст. [8]. Для расчета объема выборки в каждой группе использовалась специальная формула [13] — при статистической значимости 5% и достижения необходимой мощности 80% в исследование требовалось включить не менее 140 пациентов (по 70 пациентов в каждой группе). С учетом ожидаемого досрочного выбывания пациентов или получения данных, не пригодных для анализа, на уровне 20%, в исследование требовалось включить не менее 176 пациентов для рандомизации в соотношении 1:1 (по 88 в каждую группу).

*Статистический анализ*

В качестве основной популяции для анализа эффективности (FAS) использовалась популяция ITT (все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала терапии) с подтверждением данных в популяции PPS (все пациенты, закончившие исследование в соответствии с протоколом). Все рандомизированные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения, составляли популяцию для оценки безопасности.

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, различия считались статистически значимыми при 5-процентном уровне значимости.

Тестирование гипотез для первичного критерия эффективности выполнялось с использованием смешанных линейных моделей, где эффект центра учтен как случайный эффект, а эффект группы терапии — как фиксированный. Исходный уровень САД на исследуемой руке был включен в модель как ковариата (фиксированный эффект). Для тестирования изменений параметров внутри группы использовался парный t-тест Стьюдента или знаковый критерий Уилкоксона. Сравнения изменений между группами терапии для исходных уровней САД и ДАД и уровней САД и ДАД на визитах исследования выполнялось с использованием смешанной линейной модели, в которой исследовательский центр был включен как случайный эффект. Исходный уровень САД и ДАД и группа терапии были включены в модель в качестве ковариат (фиксированного эффекта). Группы терапии сравнивались с использованием теста Мантеля-Хенцеля с контролем по исследовательскому центру.

В популяции для оценки безопасности результаты физикального осмотра описывались как дискретные переменные; результаты электрокардиограммы, лабораторных анализов описывались как дискретные и непрерывные данные по визитам исследования; также анализировалось изменение относительно исходного уровня для каждого визита. Сравнение групп терапии проводилось с использованием точного критерия Фишера (для отклонений от нормы) и t-теста Стьюдента (либо знакового критерия Уилкоксона). Сравнение средних значений параметров между группами терапии на визитах проводилось с помощью непарного t-теста Стьюдента или непараметрического теста Манна-Уитни.

Изменение доз препаратов описывалось по визитам исследования, а также за все время лечения с последующим сравнением групп терапии по типам коррекции доз. Сравнение групп по дискретным

переменным проводилось с использованием теста  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

Нежелательными явлениями исследования (Treatment Emergency Sign and Symptoms, TESS) считались нежелательные явления, которые начались в момент или после приема первой дозы исследуемого препарата. Все нежелательные явления кодировались в соответствии со словарем для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (версия 16.1). Нежелательные явления исследования (TESS) описывались абсолютными и относительными частотами (число пациентов с нежелательными явлениями и число таких нежелательных явлений в группе) с группировкой по системно-органным классам (System Organ Class, SOC) и предпочтительным медицинским терминам (Preferred Term, PT). Нежелательные явления исследования (TESS) также представлялись с разделением по тяжести и связи с приемом препаратов исследования. Сравнение групп терапии по числу пациентов с нежелательными явлениями исследования (TESS) проводилось с использованием точного критерия Фишера (для неупорядоченных категорий).

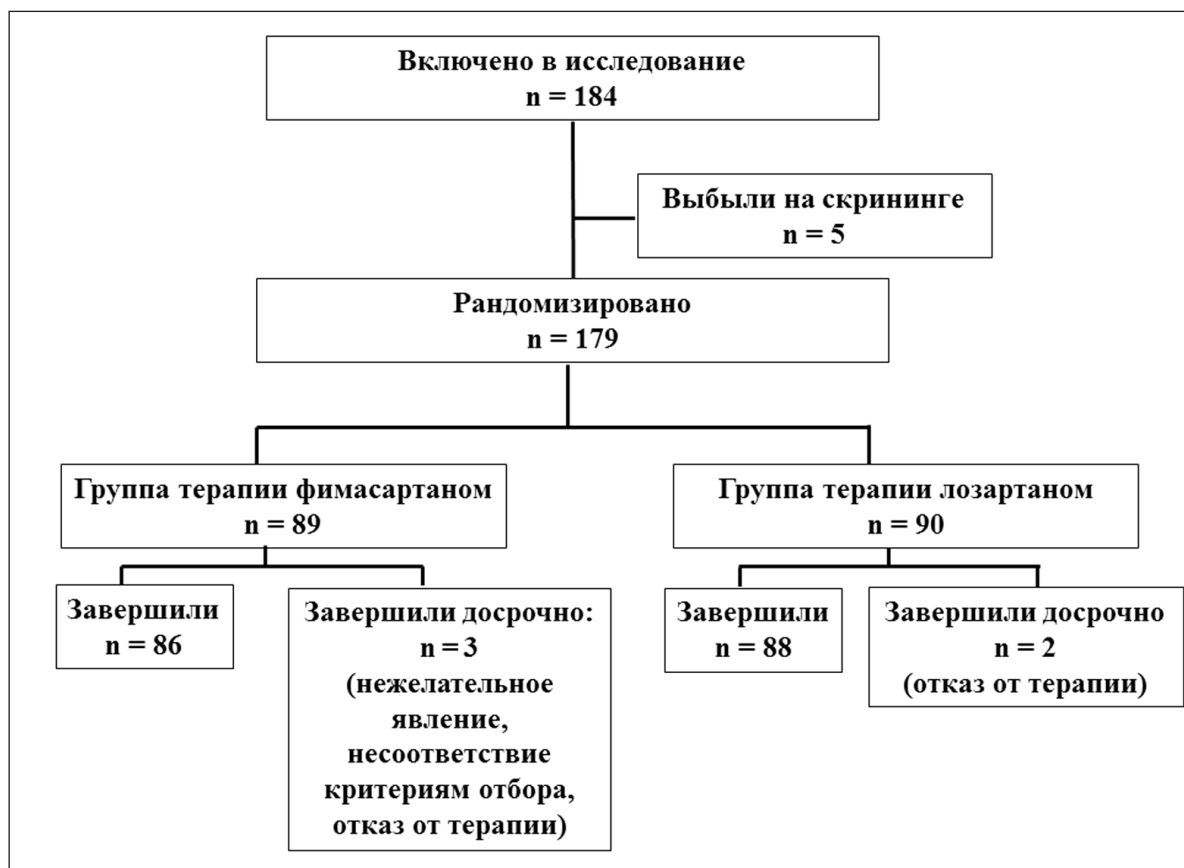
## Результаты

### Общая характеристика и распределение пациентов

Всего в исследование было включено 184 пациента. В период скрининга выбыло 5 пациентов в связи с несоответствием критериям отбора в исследование. Рандомизировано было 179 пациентов: 89 пациентов в группу терапии фимасартаном и 90 — в группу терапии лозартаном (рис. 1).

Большинство пациентов завершили исследование по протоколу: 86/89 (96,6%) пациентов в группе терапии фимасартаном и 88/90 (97,8%) пациентов в группе терапии лозартаном. В группе терапии фимасартаном досрочно прекратили исследование 3/89 (3,4%) пациента, из них один — в результате нежелательного явления (клинически значимое повышение АЛТ и АСТ), второй — из-за несоответствия критериям включения/невключения; еще один пациент прекратил участие в исследовании по собственному желанию. В группе терапии лозартаном досрочно прекратили участие в исследовании 2/90 (2,2%) пациента, по собственному желанию. Таким образом, популяция ИТТ составила 179 пациентов, популяция FAS и популяция для анализа безопасности совпадали с популяцией ИТТ. Популяция

Рисунок 1. Распределение пациентов в ходе исследования



Таблица

**ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ  
ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП (n = 179)**

| Параметр                                                | Группа фимасартана,<br>n = 89 | Группа лозартана,<br>n = 90 | p     |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------|
| <b>Возраст, годы</b>                                    | 53,4 ± 12,2                   | 53,8 ± 10,0                 | 0,956 |
| <b>Пол, n (%)</b>                                       |                               |                             | 0,641 |
| Мужской                                                 | 59 (66,3 %)                   | 56 (62,2 %)                 |       |
| Женский                                                 | 30 (33,7 %)                   | 34 (37,8 %)                 |       |
| <b>Раса, n (%)</b>                                      |                               |                             | 0,246 |
| Европейская                                             | 87 (97,8 %)                   | 90 (100,0 %)                |       |
| Другая                                                  | 2 (2,2 %)                     | 0 (0,0 %)                   |       |
| <b>Рост, см</b>                                         | 168,4 ± 9,9                   | 170,0 ± 9,2                 |       |
| <b>Масса тела, кг</b>                                   | 83,4 ± 16,3                   | 83,4 ± 12,6                 |       |
| <b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>                            | 29,4 ± 5,1                    | 28,9 ± 3,8                  | 0,700 |
| <b>Длительность АГ, годы</b>                            | 5,8 ± 5,2                     | 6,2 ± 6,6                   | 0,844 |
| <b>Степень АГ, n (%)</b>                                |                               |                             | 0,309 |
| 1                                                       | 20 (22,5 %)                   | 27 (30,0 %)                 |       |
| 2                                                       | 69 (77,5 %)                   | 63 (70,0 %)                 |       |
| <b>Курение, n (%)</b>                                   |                               |                             | 0,969 |
| Никогда                                                 | 63 (70,8 %)                   | 62 (68,9 %)                 |       |
| В настоящее время                                       | 19 (21,3 %)                   | 21 (23,3 %)                 |       |
| В прошлом                                               | 7 (7,9 %)                     | 7 (7,8 %)                   |       |
| <b>Курение в настоящее время</b>                        |                               |                             | 0,879 |
| Длительность, годы                                      | 31,3 ± 10,6                   | 26,8 ± 10,8                 | 0,196 |
| Количество сигарет в день                               | 11,7 ± 7,2                    | 12,0 ± 6,6                  | 0,879 |
| <b>Курение в прошлом</b>                                |                               |                             |       |
| Длительность, годы                                      | 18,4 ± 3,5                    | 20,0 ± 7,2                  | 0,943 |
| Количество сигарет в день                               | 12,9 ± 7,0                    | 15,7 ± 5,3                  | 0,400 |
| <b>Употребление алкоголя, n (%)</b>                     |                               |                             | 0,702 |
| Никогда                                                 | 25 (28,1 %)                   | 23 (25,6 %)                 |       |
| В прошлом                                               | 12 (13,5 %)                   | 9 (10,0 %)                  |       |
| В настоящее время,<br>от случая к случаю                | 52 (58,4 %)                   | 57 (63,3 %)                 |       |
| Неизвестно                                              | 0 (0,0 %)                     | 1 (1,1 %)                   |       |
| <b>Единиц алкоголя/день</b>                             | 1,0 (0,7)                     | 1,0 (0,9)                   | 0,450 |
| <b>Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)</b> |                               |                             | 0,176 |
| Нет                                                     | 34 (38,2 %)                   | 44 (48,9 %)                 |       |
| Да                                                      | 55 (61,8 %)                   | 46 (51,1 %)                 |       |
| Агонисты имидазолиновых<br>рецепторов                   | 0 (0,0 %)                     | 2 (2,2 %)                   |       |
| Бета <sub>1</sub> -адреноблокаторы                      | 6 (6,7 %)                     | 5 (5,6 %)                   |       |
| Дигидропиридиновые<br>антагонисты кальция               | 6 (6,7 %)                     | 3 (3,3 %)                   |       |
| Диуретики                                               | 12 (13,5 %)                   | 11 (12,2 %)                 |       |
| АРА (сартаны)                                           | 12 (13,5 %)                   | 9 (10,0 %)                  |       |
| Ингибиторы АПФ/<br>диуретики                            | 1 (1,1 %)                     | 0 (0,0 %)                   |       |
| Ингибиторы АПФ                                          | 33 (37,1 %)                   | 30 (33,3 %)                 |       |

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

PPS включала 163 пациента: 81 пациент в группе терапии фимасартаном и 82 — в группе терапии лозартаном.

Исследуемые группы не различались по демографическим и антропометрическим параметрам, уровню АД, тяжести и длительности АГ, количеству пациентов, ранее получавших терапию по поводу АГ и классам антигипертензивных препаратов, сопутствующим заболеваниям и факторам риска, предшествующей и сопутствующей терапии. Данные характеристики пациентов исследуемых групп представлены в таблице.

У большинства пациентов определялась 2-я степень АГ: у 69/89 (77,5% в группе терапии фимасартаном и у 63/90 (70,0%) в группе терапии лозартаном. При этом более половины пациентов в обеих группах ранее получали в связи с АГ антигипертензивную терапию, которая примерно в 40% случаев состояла из препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В среднем у 80% пациентов в обеих группах определялись сопутствующие заболевания, которые наиболее часто относились к нарушениям со стороны обмена веществ и питания: у 46/89 (51,7%) пациентов в группе терапии фимасартаном и у 42/90 (46,7%) — в группе терапии лозартаном. Из сопутствующей терапии наиболее часто назначаемыми были гиполипидемические и антитромботические препараты — 6/89 (6,7%) и 9/90 (10%); 11/89 (12,4%) и 15/90 (16,7%) для групп терапии фимасартаном и лозартаном соответственно.

#### *Оценка эффективности*

Исходный уровень среднего САД составил  $152,9 \pm 5,9$  и  $151,9 \pm 5,9$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно. Через 12 недель терапии среднее значение САД в группе фимасартана составило  $127,7 \pm 8,0$  мм рт. ст. ( $-25,2 \pm 8,6$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями), а в группе лозартана —  $127,6 \pm 5,6$  мм рт. ст. ( $-24,3 \pm 7,8$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями). Внутригрупповые изменения были значимыми ( $p < 0,001$ ), а межгрупповые изменения по степени снижения среднего САД через 12 недель терапии статистически не различались ( $p = 0,390$ ). Различия в средней степени снижения САД по сравнению с исходным уровнем между группами фимасартана и лозартана составили  $-0,18 \pm 1,00$ , верхняя граница 95% доверительного интервала была равна 1,47 мм рт. ст. С учетом заданной величины незначимых отличий между группами на уровне  $+5,5$  мм рт. ст., по результатам исследования был подтвержден первичный критерий эффективности и доказано, что фимасартан

не уступает («не хуже») лозартану в отношении снижения среднего уровня САД (в положении сидя) через 12 недель терапии по сравнению с исходными значениями.

Схожие результаты были получены и при оценке вторичных критериев эффективности. Динамика среднего САД по визитам представлена на рисунке 2.

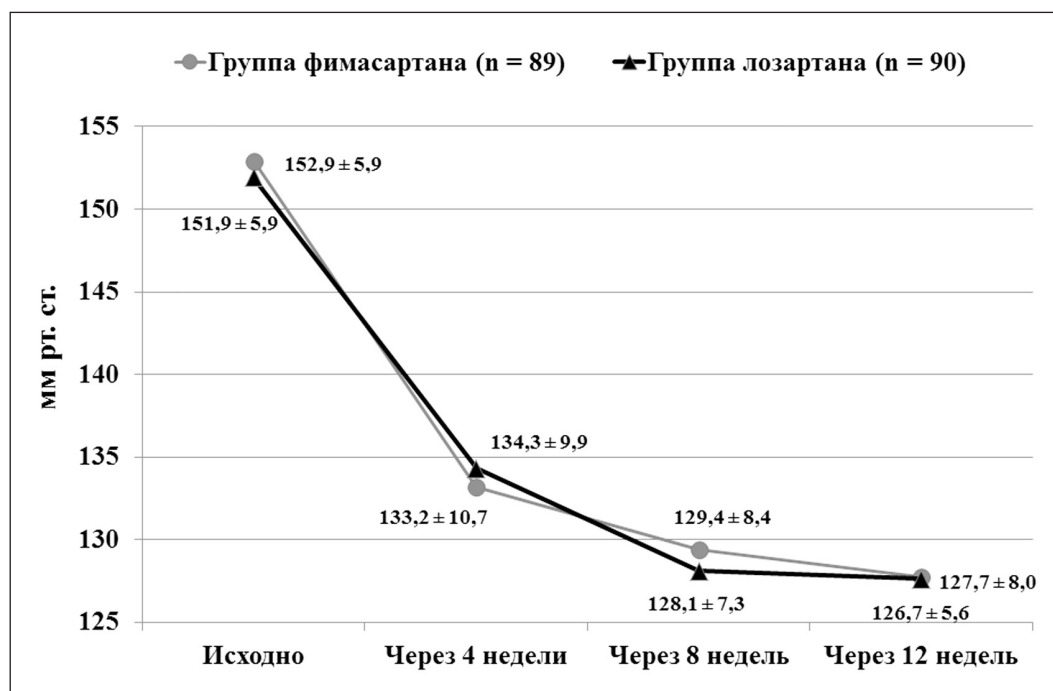
Через 4 недели терапии степень снижения среднего САД по сравнению с исходными значениями составила  $-19,7 \pm 10,3$  и  $-17,6 \pm 10,5$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно ( $p < 0,001$  для внутригрупповых различий и  $p = 0,118$  для различий между группами). Через 8 недель терапии степень снижения среднего САД увеличилась до  $-23,5 \pm 9,0$  и  $-23,9 \pm 8,6$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно. Внутригрупповые изменения были значимыми ( $p < 0,001$ ), однако межгрупповых различий выявлено не было ( $p = 0,662$ ). Динамика среднего ДАД по визитам представлена на рисунке 3.

Исходный уровень среднего ДАД в положении сидя не различался между группами терапии ( $p = 0,572$ ). Интересно, что через 4 недели лечения степень снижения среднего ДАД в группе фимасартана была выше ( $-9,5 \pm 9,1$  и  $-7,4 \pm 7,5$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно;  $p = 0,018$ ). Однако через 8 и 12 недель лечения степень снижения среднего уровня ДАД сравнялась, и значимых различий между группами выявлено не было ( $-10,3 \pm 9,5$  против  $-10,7 \pm 7,9$  мм рт. ст.,  $p = 0,579$  и  $-10,6 \pm 8,8$  против  $-11,3 \pm 7,8$  мм рт. ст.;  $p = 0,466$  в группах терапии фимасартаном и лозартаном через 8 и 12 недель терапии соответственно).

Также группы не отличались по количеству отреагировавших на лечение пациентов — снижение САД (в положении сидя)  $< 140$  мм рт. ст. или снижение САД  $> 10\%$  от исходного уровня через 12 недель терапии: 85/89 (95,5%) пациентов в группе фимасартана и 90/90 (100,0%) пациентов в группе лозартана ( $p = 0,143$ ).

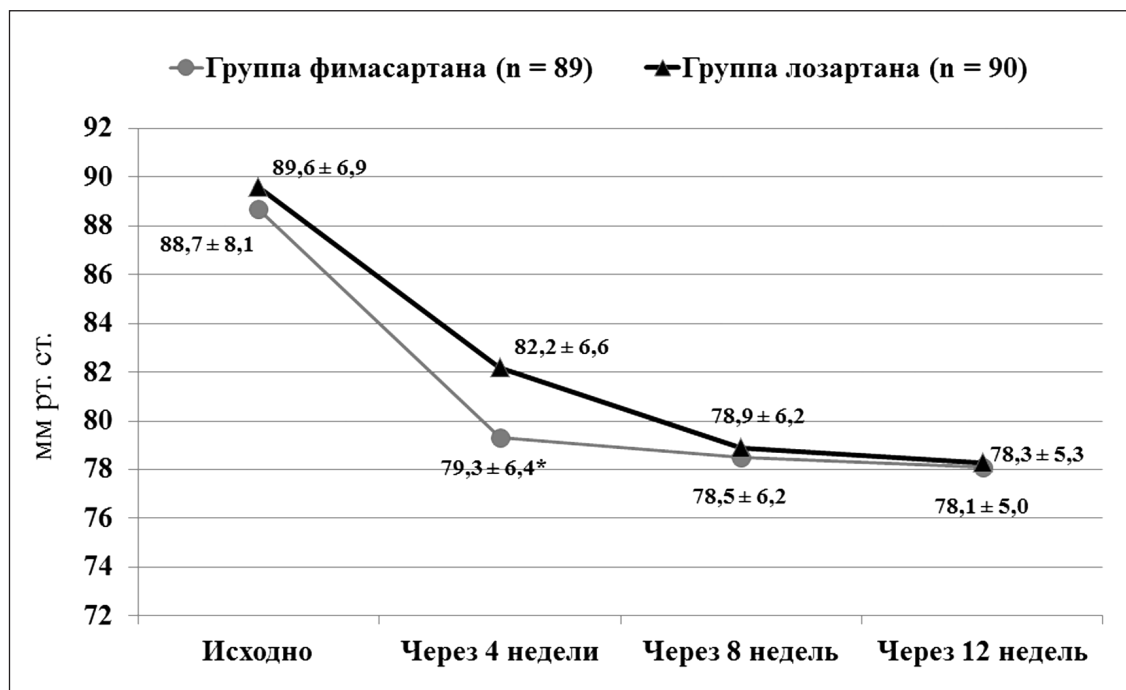
У большей части пациентов доза препарата не изменялась за время исследования: у 61/89 (68,5%) пациента в группе терапии фимасартаном и у 56/90 (62,2%) пациентов в группе терапии лозартаном. Группы фимасартана и лозартана не различались по долям пациентов, которым потребовалось увеличить дозы препаратов — 28/89 (31,5%) против 34/90 (37,8%), соответственно;  $p = 0,433$ , а также по средней продолжительности приема препарата без коррекции дозы ( $p = 0,121$ ). Приверженность лечению была удовлетворительной, и группы терапии не различались по числу пациентов с приверженностью лечению в пределах от 80 до 100%

Рисунок 2. Динамика систолического артериального давления



Примечание:  $p > 0,05$  — для различий между группами;  $p < 0,05$  — для сравнений с исходными значениями на каждом визите. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

Рисунок 3. Динамика диастолического артериального давления



Примечание: \* —  $p < 0,001$  значимые различия между группами на визите через 4 недели от начала лечения;  $p > 0,05$  — для остальных визитов;  $p < 0,05$  — для сравнений с исходными значениями на каждом визите. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

на протяжении всего исследования: 83/89 (93,3 %) и 83/90 (92,2 %) в группе терапии фимасартаном и лозартаном соответственно ( $p = 0,792$ ).

#### *Анализ безопасности*

За время исследования у 20/89 (22,5 %) пациентов группы терапии фимасартаном и у 15/90 (16,7 %) пациентов группы терапии лозартаном были зарегистрированы различные нежелательные явления, возникшие в ходе исследования (TESS): 29 нежелательных явлений в группе терапии фимасартаном и 23 случая нежелательных явлений в группе терапии лозартаном ( $p = 0,352$ ). Большинство нежелательных явлений по степени тяжести были отнесены к категории легких и, по оценке исследователей, не были связаны с приемом исследуемых препаратов. Нежелательные явления средней степени тяжести наблюдались у 4/89 (4,5 %) пациентов в группе терапии фимасартаном, всего 5 нежелательных явлений (повышение АД до 178/110 мм рт. ст., клинически значимое повышение АСТ и АЛТ, ушиб правого колена, респираторная инфекция); в группе терапии лозартаном нежелательные явления средней степени тяжести наблюдались у 1/90 (1,1 %) пациента, всего 1 нежелательное явление (синдром раздраженной кишки). У 1/89 (1,1 %) пациента в группе терапии фимасартаном наблюдалось 1 нежелательное явление, расцененное исследователем как тяжелое (головная боль). Прием исследуемого препарата в связи с развитием нежелательного явления был отменен только одному пациенту (1,1 %) в группе терапии фимасартаном (повышение уровней АЛТ и АСТ).

Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было. Нежелательные явления, возникшие в ходе исследования, относились к различным системно-органным классам, но наиболее часто регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, респираторные инфекции, головная боль и тошнота — их частота не различалась по группам терапии.

Также между группами терапии фимасартаном и лозартаном не было выявлено различий ни по средним значениям, ни по средним значениям изменений от исходного уровня на визитах исследования результатов физикального осмотра с определением жизненно важных показателей, данных электрокардиографии. Клинически значимые отклонения показателей анализов крови были редки, и различий в частоте отклонений от нормальных значений показателей клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи на всех визитах исследования между группами также выявлено не было.

#### **Обсуждение**

Настоящее исследование впервые оценивало эффективность и безопасность нового непептидного антагониста рецепторов к ангиотензину II фимасартана в российской популяции. Результаты исследования убедительно доказали, что по эффективности фимасартан по меньшей мере не уступает лозартану (обладает «не худшей» эффективностью) как в отношении первичной конечной точки — снижения среднего САД через 12 недель, так и в отношении всех вторичных конечных точек по изменению уровня среднего САД и ДАД по визитам (4, 8, 12 недель терапии). Результаты в основном схожи с данными по эффективности для корейской популяции [8, 9, 14]; одним из объяснений может служить отсутствие существенных различий в фармакокинетическом профиле препарата [10]. Важно отметить, что для достижения целевого уровня АД более чем половине пациентов оказалось достаточно начальной дозы фимасартана — 60 мг, частота ответа на терапию была близка к 100 % и прием препарата сопровождался стойким антигипертензивным эффектом с постоянной тенденцией к увеличению на протяжении трех месяцев наблюдения. Стойкий антигипертензивный эффект отмечался и ранее при оценке как «офисных», так и амбулаторных показателей (суточное мониторирование АД) — через 8 недель лечения фимасартан оказался даже эффективнее валсартана в отношении снижения 24-часового уровня АД [9]. Очень интересными представляются данные о существенном различии в уровнях среднего ДАД между группами терапии фимасартаном и лозартаном через 4 недели терапии. Несмотря на то, что при дальнейшем лечении различия потеряли статистическую значимость, следует отметить, что в Корее проводилось исследование с участием схожей популяции пациентов, но в качестве первичной конечной точки использовалось изменение среднего уровня ДАД через 12 недель терапии [8]. Результаты показали, что фимасартан оказался эффективнее лозартана в снижении среднего уровня ДАД. Возможно, настоящему исследованию не хватило статистической мощности для выявления данного эффекта, так как все расчеты проводились для демонстрации «не худшей» эффективности фимасартана по сравнению с лозартаном и прежде всего в отношении САД.

По результатам исследования существенных различий профилей безопасности фимасартана и лозартана выявлено не было, так же, как и не было зарегистрировано каких-либо новых нежелательных явлений/побочных реакций, которые были не известны к настоящему моменту. Оба препарата хорошо переносились и не различались по сле-

дующим параметрам: частоте, интенсивности и характеру зарегистрированных нежелательных явлений; результатам физикального обследования с измерением жизненно важных показателей, электрокардиографии, лабораторных параметров в динамике; количеству пациентов, которым потребовалось уменьшение дозы или отмена исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений было легкой степени тяжести. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Только одному пациенту в группе терапии фимасартаном прием исследуемого препарата был отменен в связи с развитием нежелательного явления — повышением уровня печеночных трансаминаз, что также соотносится с предыдущими данными о возможном в редких случаях повышении уровня АСТ и АЛТ при терапии фимасартаном в дозе 120 мг, причем уровни АСТ и АЛТ нормализуются самостоятельно после отмены препарата [8, 9, 14], что справедливо и для других представителей класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II [15, 16]. Полученные результаты об эффективности и безопасности в российской популяции дополняют данные крупного наблюдательного исследования в Корее, в котором участвовало более 14000 больных АГ. Результаты в условиях реальной практики подтвердили прекрасную переносимость и эффективность фимасартана, что благоприятно отразилось на проблеме № 1 АГ — приверженности пациентов лечению [14].

### Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что лекарственный препарат фимасартан (Канарб) хорошо переносится, безопасен и обеспечивает сопоставимое с лозартаном (Козаар) снижение АД у амбулаторных пациентов с АГ 1–2 степени. Результаты проведенного исследования позволят в ближайшее время получить разрешение к применению фимасартана в Российской Федерации, и новый, эффективный представитель данного класса станет доступен для российских пациентов. В 2013 году одобрение к применению в Корее получила фиксированная комбинация фимасартана и гидрохлортиазида [17], а в настоящее время на поздних стадиях исследования находятся комбинированные фиксированные формы препарата с амлодипином (NCT02152306), розувастатином (NCT02166814), а также тройная комбинация с амлодипином и розувастатином (NCT02569814). Это позволяет предположить, что в скором времени для фимасартана будут доступны наиболее рациональные комбинации антагонистов рецепторов

к ангиотензину II и других классов препаратов для широкого спектра больных АГ.

### Финансирование исследования

Данное исследование проводилось и финансировалось компанией ЗАО «Р-Фарм».

### Конфликт интересов/Conflict of interest

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

### Список литературы/References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
2. Go AS, Bauman MA, King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63(4):878–885.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022–2031.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2012;2:337–414.
5. Li J, Culman J, Hortnagi H, Zhao Y, Gerova N, Timm M et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J*. 2005;19 (6):617–619.
6. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004–1010.
7. Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug mono-therapies. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(1):72–80.
8. Lee SE, Kim YJ, Lee HY, Yang HM, Park CG, Kim JJ et al. Investigators. Efficacy and tolerability of fimasartan, a new angiotensin receptor blocker, compared with losartan (50/100 mg): a 12-week, phase III, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group, dose escalation clinical trial with an optional 12-week extension phase in adult Korean patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Ther*. 2012;34(3):552–568.
9. Lee H, Kim KS, Chae SC, Jeong MH, Kim DS, Oh BH. Ambulatory blood pressure response to once-daily fimasartan: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator, parallel-group study in Korean patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2013;35(9):1337–1349.
10. Kobalava Zh, Korneva E, Tolkacheva V, Kotovskaya Y, Samsonov M, Ajmi H et al. Pharmacokinetic parameters of fimasartan in Russian patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015;33.e-Suppl 1: e259-e260 (abstract PP.LB01.25).
11. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Ю. Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Результаты фармакоэпидемиологического

исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные гипертензии. 2010;2:33–39. [Leonova EV, Belousov DYU, Shteinberg LL, Galitskiy AA, Belousov YuB, analytical group of PIFAGOR study. Results of pharmacoepidemiological hypertension study PIFAGOR III (questioning of hypertensive patients). Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;2:33–39. In Russian].

12. Asmar R, Safar M, Queneau P. Evaluation of the placebo effect and reproducibility of blood pressure measurement in hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 1):546–552.

13. Julious SA. Sample Sizes for Clinical Trials. In: CRC Press/Taylor & Francis, 2010. p. 330.

14. Park JB, Sung KC, Kang SM, Cho EJ. Safety and efficacy of fimasartan in patients with arterial hypertension (Safe-KanArb study): an open-label observational study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(1):47–56. doi: 10.1007/s40256-013-0004-9

15. Andrade RJ, Lucena MI, Santalla F. Hepatic injury associated with losartan. *Ann Pharmacother*. 1998;32(12):1371.

16. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Saf*. 1999;21(1):23–33.

17. Rhee M-Y, Baek SH, Kim W, Park CG, Park SW, Oh B-H et al. Efficacy of fimasartan/hydrochlorothiazide combination in hypertensive patients inadequately controlled by fimasartan monotherapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:2847–2854.

#### Информация об авторах

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

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

Корнева Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, научный советник ЗАО «Р-Фарм»;

Бессонова Нина Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии ГБУЗ «Городская больница № 28»;

Болдueva Светлана Афанасьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Егорова Людмила Петровна — кандидат медицинских наук, консультант-кардиолог отделения терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Езип Валерия Владимировна — кардиолог консультативного отделения ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 85»;

Голощекин Борис Михайлович — кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ «Городская больница № 15»;

Марцевич Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактической фармакологии ФГБУ «НИЦПМ» Минздрава России;

Сайганов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Шогенов Заур Султанович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 81» Департамента здравоохранения Москвы;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Вишневский Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, кардиолог отделения кардиологии ГБУЗ «Городская Покровская больница»;

Зражевский Константин Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко»;

Хозяинова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, медицинский советник научного отдела ЗАО «Р-Фарм»;

Самсонов Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, медицинский директор ЗАО «Р-Фарм».

#### Author information

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

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

Elena V. Korneva, MD, PhD, Scientific Adviser, JSC «R-Pharm»;

Nina A. Bessonova, MD, PhD, Head, Cardiovascular Care Unit, State Institution of Health «City Hospital № 28»;

Svetlana A. Boldueva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Faculty and Hospital Therapy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ludmila P. Egorova, MD, PhD, Consultant Cardiologist, Department of Internal Medicine, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Valeria V. Esip, MD, Cardiologist, the 1<sup>st</sup> Consultative Unit, Diagnostic Centre № 85;

Boris M. Goloshchekin, MD, PhD, Head, Department of Cardiology, State Institution of Health «City Hospital № 15»;

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Preventive Pharmacology, State Research Center for Preventive Medicine;

Sergey A. Sayganov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov;

Zaur S. Shogenov, MD, PhD, Head, Coronary Care Unit, Municipal Hospital № 81;

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, PFUR;

Alexander Yu. Vishnevskiy, MD, PhD, Cardiologist, Department of Cardiology, Pokrovskaya City Hospital;

Konstantin N. Zrazhevskiy, MD, PhD, Head, Department of Cardiology, State Institution of Health «Hospital № 38 n.a. Semashko»;

Natalya Yu. Khozyainova, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Adviser, Clinical Development & Medical Affairs Department, JSC «R-Pharm»;

Mikhail Yu. Samsonov, MD, PhD, Medical Director, JSC «R-Pharm».

## Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов

Н. В. Дроботя, Э. Ш. Гусейнова,  
М. В. Малахов, А. А. Пироженко

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

### Контактная информация:

Дроботя Наталья Викторовна,  
ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава  
России, Нахичеванский пер., д. 29,  
Ростов-на-Дону, Россия, 344022.  
Тел.: +7(863)263-65-69.  
E-mail: drobotya\_nv@rostgmu.ru

Статья поступила в редакцию  
04.02.16 и принята к печати 26.04.16.

### Резюме

**Цель исследования** состояла в сравнительном анализе вазопротективных эффектов фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида («Нолипрел А Би-форте», «Сервье») и сочетания эналаприла и гидрохлортиазида («Ко-Ренитек», MSD) на показатели жесткости сосудистой стенки различных участков артериального русла у больных артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В зависимости от режима антигипертензивной терапии (АГТ) больные АГ, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы (41 человек) получали фиксированную комбинацию периндоприла А (10,0 мг) и индапамида (2,5 мг), а 2-й группы (34 человека) — фиксированную комбинацию эналаприла малеата (20,0) мг и гидрохлортиазида (12,5 мг). Жесткость стенки аорты и магистральных артерий изучали на приборе «VaSera-1000» («Fukuda Denshi», Япония) по показателям скорости распространения пульсовой волны в аорте, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и биологического возраста артерий. Жесткость стенки периферических артерий оценивали, используя прибор «Pulse Trace PCA». Он позволял рассчитывать индекс жесткости, индекс отражения и сосудистый возраст. Определение показателей производили исходно и в динамике АГТ (через 1, 3, 6 месяцев и 1 год наблюдения). **Результаты.** Обе комбинации приводили к значимому снижению показателей жесткости сосудистой стенки аорты и магистральных артерий, однако в 1-й группе больных эта динамика была более ранней (через 3–6 месяцев терапии) и выраженной. Что же касается вазопротективных эффектов на периферические артерии, то они имели место только в 1-й группе больных при применении комбинации периндоприла А и индапамида. **Выводы.** Статистически значимое снижение показателей жесткости сосудистой стенки различных отделов сосудистого русла — аорты, крупных и периферических артерий — на фоне терапии периндоприлом А и индапамидом позволяют рекомендовать использование данной комбинации для обеспечения максимального вазопротективного эффекта.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, вазопротективные эффекты препаратов

Для цитирования: Дроботя Н. В., Гусейнова Э. Ш., Малахов М. В., Пироженко А. А. Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):217–226. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-217-226.

## Comparative effects of antihypertensive therapy modes on the wall rigidity of various blood vessels

N. V. Drobotya, E.Sh. Guseinova,  
M. V. Malakhov, A. A. Pirozhenko

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

**Corresponding author:**

Natalia V. Drobotya,  
Rostov State Medical University,  
29 lane Nakhichevan, Rostov-on-Don,  
344022 Russia.  
Phone: +7(863)263-65-69.  
E-mail: drobotya\_nv@rostgmu.ru

Received 4 February 2016;  
accepted 26 April 2016.

### Abstract

**Objective.** The purpose of the study was the comparative analysis of the vasoprotective effects of a fixed combination of perindopril and indapamide (Noliprel A-Bi-Forte, Servier) and the combination of enalapril and hydrochlorothiazide (Co-Renitec, MSD) on various sites of the arterial bed in hypertensive patients. **Design and methods.** Depending on the mode of antihypertensive therapy (AHT) the patients were randomized into 2 groups: patients of the 1<sup>st</sup> group (41 persons) received a fixed combination of perindopril A (10,0 mg) and indapamide (2,5 mg), and those from the 2<sup>nd</sup> group (34 persons) received a fixed combination of enalapril maleate (20,0 mg) and hydrochlorothiazide (12,5 mg). The aorta and major arteries were assessed with the use of the device VaSera-1000 («Fukuda Denshi», Japan), and the following parameters were evaluated: velocity of propagation of pulse wave in the aorta, cardio-ankle vascular index and biological age of the arteries. The peripheral arteries were estimated using the device Pulse Trace PCA, and stiffness index, reflection index and vascular age were measured. All assessments were performed at baseline and at 1-, 3-and 6-months and at 1-year follow-up. **Results.** Both combinations resulted in a significant decrease of vascular wall stiffness of the aorta and major arteries, but in the 1<sup>st</sup> group of patients the changes were observed earlier (after 3 to 6 months), and were more expressed. At the same time vasoprotective effects in peripheral arteries were observed only in 1<sup>st</sup> group of patients who received perindopril and indapamide. **Conclusions.** Leading to a significant reduction of the vascular wall rigidity both in aorta, major and peripheral arteries, a combination of perindopril and indapamide provides the most effective vasoprotection.

**Key words:** arterial hypertension, arterial stiffness, vasoprotective effects of drugs

*For citation: Drobotya NV, Guseinova ESh, Malakhov MV, Pirozhenko AA. Comparative effects of antihypertensive therapy modes on the wall rigidity of various blood vessels. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):217-226. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-217-226.*

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности населения развитых стран [1]. На сегодняшний день ее распространенность в мире составляет около 40,8 % [2].

В настоящее время сохраняется высокий уровень инвалидизации и смертности трудоспо-

собного населения, который обусловлен высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ, прежде всего, инсульта и инфаркта миокарда [3]. Одной из важнейших задач современной антигипертензивной терапии (АГТ) является защита органов-мишеней (сердце, почки, сосуды, головной мозг), так как их поражение значительно ухудшает прогноз заболевания.

Именно поэтому в европейских (2007) и российских (2008) рекомендациях [4, 5] по диагностике и лечению АГ сосудистая стенка была впервые обозначена как один из органов-мишеней, функцию которого необходимо оценивать в клинической практике, а повышенная скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ) включена в перечень важнейших критериев субклинического поражения органов-мишеней у больных АГ. Этот показатель сохранился и в новом пересмотре европейских рекомендаций, принятых в 2013 году, однако его пороговое значение снизилось с 12 до 10 м/с [6].

Связь между повышенными значениями СРПВ, отражающими жесткость сосудистой стенки, и смертностью была продемонстрирована еще в классическом исследовании REASON [7]. За последние годы появились новые данные, указывающие на важность вазопротекции, поскольку регресс ремоделирования сосудистой стенки на фоне эффективной АГТ способствует реализации главной цели лечения пациента с АГ — увеличения продолжительности жизни и снижения риска ССО [8–11].

Очевидно, что повышенная жесткость аорты и магистральных артерий увеличивает постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ), способствуя развитию его гипертрофии и диастолической дисфункции. В наших предыдущих исследованиях с помощью корреляционно-регрессионного анализа была установлена количественная связь между степенью повышения жесткости сосудистой стенки и выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ [12].

На основании полученных результатов была создана и апробирована в клинике Ростовского медицинского университета математическая модель, позволяющая прогнозировать улучшение релаксационных свойств левого желудочка по динамике значений СРПВ на фоне проводимой АГТ с отчетливым вазопротективным эффектом.

Несмотря на возросший за последние годы интерес к оценке состояния сосудистой стенки у больных АГ, вне поля зрения исследователей остается, как правило, тот факт, что сосудистое русло является весьма гетерогенным, как со структурной, так и с функциональной точек зрения [13]. Известно, в частности, что существенный вклад в формирование повышенных значений артериального давления (АД) и дальнейшее прогрессирование гипертензивного процесса вносят так называемые резистивные сосуды, представленные мелкими артериями, артериолами и венами мышечного типа. Именно они обуславливают величину общего периферического сопротивления сосудов, повыше-

ние которого способствует развитию и усугублению АГ и гипертрофии ЛЖ.

Соответственно, максимальный вазопротективный эффект антигипертензивной терапии может быть достигнут при условии ее воздействия на различные участки сосудистой системы.

**Цель исследования** состояла в сравнительном анализе вазопротективных эффектов фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида («Нолипрел А Би-форте», «Сервье») и сочетания эналаприла и гидрохлортиазида («Ко-Ренитек», MSD) на различные участки артериального русла у больных АГ.

### Материалы и методы

В исследование было включено 75 больных с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, 2 степень АГ, риск высокий.

Критериями включения больных в исследование являлись: возраст 40–65 лет; исходно повышенная жесткость сосудистой стенки (по показателю СРПВ); низкая эффективность предшествующей гипотензивной терапии; отсутствие симптоматической АГ; отсутствие ассоциированных клинических состояний.

В зависимости от режима АГТ больные были рандомизированы методом конвертов на 2 группы. В 1-ю группу (41 человек) вошли больные АГ, получавшие фиксированную комбинацию периндоприла А (10,0 мг) и индапамида (2,5 мг), а во 2-ю группу (34 человека) — больные, получавшие фиксированную комбинацию эналаприла малеата (20,0 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг). Прием препаратов осуществлялся однократно в утренние часы.

Измерение АД проводилось дважды с интервалом в 2 минуты с помощью автоматического электронного тонометра «OMRON M3 Expert» (Япония) после 5-минутного отдыха, в положении сидя, на рабочей руке.

Средние значения АД до лечения у лиц 1-й группы соответствовали: систолическое АД (САД) —  $163,5 \pm 5,8$  мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) —  $95,1 \pm 4,4$  мм рт. ст.; у больных 2-й группы —  $165,3 \pm 3,7$  и  $92,9 \pm 5,5$  мм рт. ст. соответственно. С учетом сохраняющихся высоких значений АД предшествующая АГТ была расценена как неэффективная.

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью комплекса стандартных для больных АГ функциональных методов исследования.

Состояние стенки магистральных артерий изучали с помощью прибора «VaSera-1000» («Fukuda

Denshi», Япония), который представляет собой сфигмоманометр и сфигмограф.

Исследование проводили следующим образом: после ввода информации о пациенте осуществляли наложение 4 окклюзионных манжет на плечи и голени справа и слева, аморфных датчиков на точки проекции сонной и бедренной артерий, а также ЭКГ-электродов и микрофона фонокардиограммы (ФКГ) для получения сигнала ФКГ (II межреберье слева от края грудины). Проведя проверку чувствительности пульсовых волн, запускали процесс компрессии с целью регистрации и определения соответствующих показателей в автоматическом режиме.

По итогам исследования определяли такие показатели, как СРПВ в аорте (PWVa), сердечно-сосудистый индекс (CAVI), биологический возраст магистральных артерий (VA mag.). Широко используемый в настоящее время новый показатель CAVI, аналог СРПВ, позволял оценить жесткость магистральных артерий, не зависящую от уровня АД и отраженной волны в сосуде между клапаном и голенью [14].

Состояние периферических артерий резистивного типа оценивали, используя прибор «Pulse Trace PCA», в основе которого лежит метод контурного анализа пульсовой волны. Размещаемый на дистальной фаланге пальца руки фотоплетизмографический датчик на основании контурного анализа пульсовой волны позволяет рассчитать такие показатели, как индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI) и сосудистый возраст (VA reg.).

Определение вышеперечисленных показателей жесткости различных участков сосудистой системы производили исходно и в динамике АГТ (через 1, 3, 6 месяцев и 1 год наблюдения).

У всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом.

Полученные результаты были обработаны с использованием программы «Statistica 8.0» с учетом типа распределения данных. Различия между показателями считали значимыми при  $p \leq 0,05$ . Средние значения представлены в виде  $M \pm SD$ .

### Результаты и обсуждение

Общая характеристика больных АГ 1-й и 2-й групп, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Целевой уровень АД у подавляющего большинства больных АГ обеих групп был достигнут к 3-му месяцу АГТ. При этом количество больных, достигших целевого уровня АД в 1-й группе, составило 84 %, в то время как во 2-й группе — 72 %.

Значения показателей жесткости сосудистой стенки различных отделов артериального русла у больных 1-й группы в динамике АГТ представлены в таблице 2.

Значения показателей жесткости сосудистой стенки различных отделов артериального русла у больных 2-й группы в динамике АГТ представлены в таблице 3.

Сравнительная динамика основных показателей жесткости магистральных сосудов в группах больных АГ на фоне АГТ представлена на рисунках 1–3.

Сопоставление данных, представленных в таблицах и на графиках, позволяет отметить следующие особенности вазопротективных эффектов различных режимов АГТ.

В обеих группах на фоне лечения имела место положительная динамика основных показателей

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ 1-й И 2-й ГРУПП, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

| Показатель                                    | Больные 1-й группы<br>(n = 41) | Больные 2-й группы<br>(n = 34) |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Пол, м/ж                                      | 21/20                          | 18/16                          |
| Возраст, годы                                 | 57,0 ± 6,3                     | 55,8 ± 4,6                     |
| Продолжительность АГ, годы                    | 4,8 ± 1,08                     | 5,5 ± 2,1                      |
| Семейный анамнез АГ, %                        | 52,2                           | 46,5                           |
| Уровень АД, мм рт. ст.:                       |                                |                                |
| САД                                           | 163,5 ± 5,8                    | 165,3 ± 3,7                    |
| ДАД                                           | 95,1 ± 4,4                     | 92,9 ± 5,5                     |
| Наличие факторов риска, n:                    |                                |                                |
| – менее 3                                     | 7                              | 5                              |
| – 3 и более                                   | 34                             | 29                             |
| Наличие сахарного диабета                     | –                              | –                              |
| Наличие ассоциированных клинических состояний | –                              | –                              |

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

Таблица 2

**ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ  
РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ( $M \pm m$ ) У БОЛЬНЫХ 1-Й ГРУППЫ ( $n = 41$ )  
В ДИНАМИКЕ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

| Показатель                | Исходно          | Через<br>1 месяц | Через<br>3 месяца | Через<br>6 месяцев | Через<br>1 год    |
|---------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| PWV а, м/с                | $11,0 \pm 1,37$  | $10,6 \pm 1,5$   | $9,7 \pm 1,21$    | $8,8 \pm 1,39^*$   | $8,4 \pm 1,57^*$  |
| CAVI                      | $9,7 \pm 0,62$   | $9,1 \pm 1,11$   | $8,5 \pm 0,52^*$  | $8,3 \pm 0,91^*$   | $8,0 \pm 0,67^*$  |
| VA mag., годы             | $70,2 \pm 2,18$  | $68,9 \pm 3,59$  | $64,4 \pm 3,19^*$ | $60,2 \pm 4,51^*$  | $58,9 \pm 5,21^*$ |
| SI, м/с                   | $10,9 \pm 1,09$  | $9,2 \pm 1,68$   | $8,4 \pm 1,53^*$  | $8,9 \pm 0,81^*$   | $7,9 \pm 1,46^*$  |
| RI, %                     | $65,9 \pm 14,48$ | $66,3 \pm 12,91$ | $64,6 \pm 12,85$  | $66,3 \pm 13,91$   | $64,9 \pm 11,07$  |
| VA <sub>рег.</sub> , годы | $69,7 \pm 1,45$  | $66,6 \pm 3,08$  | $65,7 \pm 2,77$   | $65,4 \pm 2,41^*$  | $59,8 \pm 5,11^*$ |

Примечание: \* — значимость различий по сравнению с исходными значениями  $p \leq 0,05$ .

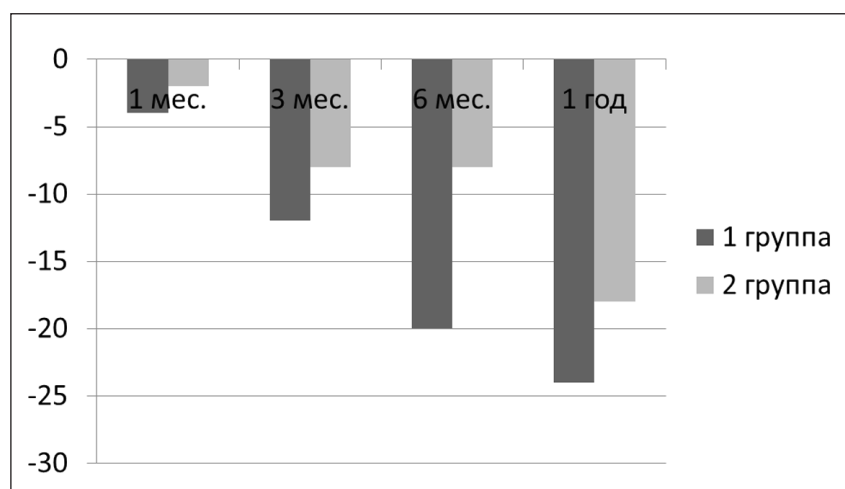
Таблица 3

**ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ  
РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ( $M \pm m$ ) У БОЛЬНЫХ 2-Й ГРУППЫ ( $n = 34$ )  
В ДИНАМИКЕ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

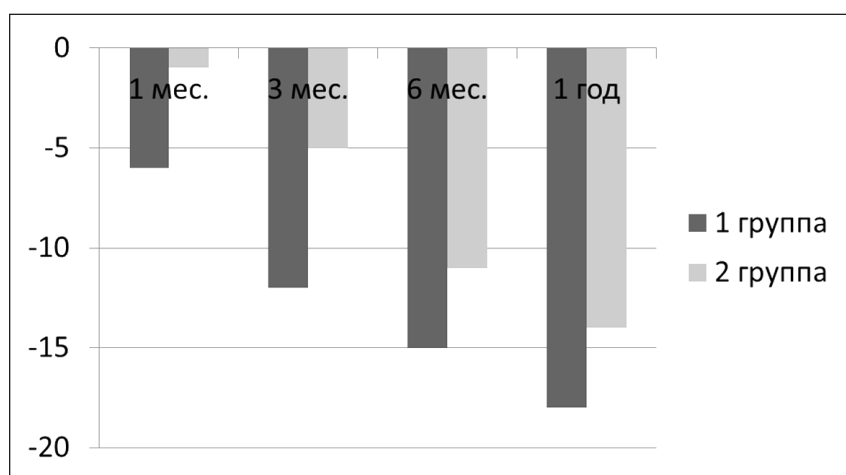
| Показатель               | Исходно          | Через<br>1 месяц | Через<br>3 месяца | Через<br>6 месяцев | Через<br>1 год    |
|--------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| PWV а, м/с               | $10,5 \pm 1,62$  | $10,3 \pm 3,52$  | $9,7 \pm 2,69$    | $9,7 \pm 2,19$     | $8,6 \pm 1,08^*$  |
| CAVI                     | $9,2 \pm 1,03$   | $9,1 \pm 1$      | $8,7 \pm 0,84$    | $8,2 \pm 0,98$     | $7,9 \pm 0,69^*$  |
| VA mag., лет             | $69,7 \pm 2,52$  | $69,0 \pm 4,51$  | $67,6 \pm 3,33$   | $66,2 \pm 3,96$    | $63,9 \pm 2,22^*$ |
| SI, м/с                  | $10,2 \pm 2,02$  | $9,8 \pm 2,42$   | $9,5 \pm 1,93$    | $9,5 \pm 1,76$     | $9,4 \pm 2,44$    |
| RI, %                    | $66,6 \pm 10,94$ | $66,0 \pm 9,51$  | $65,4 \pm 8,91$   | $67,2 \pm 10,02$   | $66,4 \pm 12,49$  |
| VA <sub>рег.</sub> , лет | $67,6 \pm 2,24$  | $67,3 \pm 3,54$  | $66,3 \pm 3,55$   | $65,9 \pm 2,92$    | $65,7 \pm 2,11$   |

Примечание: \* — значимость различий по сравнению с исходными значениями  $p \leq 0,05$ .

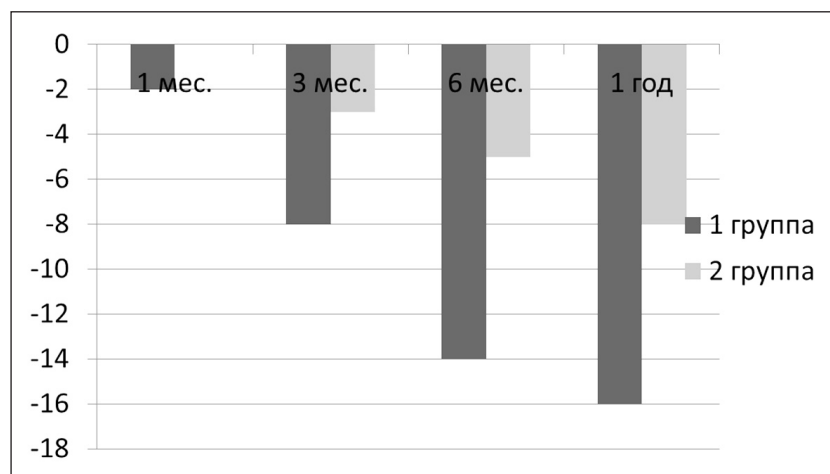
**Рисунок 1. Динамика скорости распространения пульсовой волны  
в аорте на фоне антигипертензивной терапии**



Примечание: степень изменения каждого из показателей выражена в % ( $\Delta\%$ ) по отношению к исходному значению данного показателя в каждой из групп, принятому за 100%; \* — значимость различий между показателями сравниваемых групп  $p \leq 0,05$ .

**Рисунок 2. Динамика сердечно-лодыжечного сосудистого индекса на фоне антигипертензивной терапии**

**Примечание:** степень изменения каждого из показателей выражена в % ( $\Delta\%$ ) по отношению к исходному значению данного показателя в каждой из групп, принятому за 100%; \* — значимость различий между показателями сравниваемых групп  $p \leq 0,05$ .

**Рисунок 3. Динамика возраста магистральных артерий на фоне антигипертензивной терапии**

**Примечание:** степень изменения каждого из показателей выражена в % ( $\Delta\%$ ) по отношению к исходному значению данного показателя в каждой из групп, принятому за 100%; \* — значимость различий между показателями сравниваемых групп  $p \leq 0,05$ .

жесткости аорты (PWVa) и магистральных артерий (CAVI, VAmag.). Однако в группе больных АГ, получавших периндоприл А и индапамид, статистически значимое снижение показателей жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста регистрировалось в сравнительно более ранние сроки. Регресс ремоделирования стенок аорты и магистральных артерий проявился в снижении PWV аорты на 20 % от исходных значений через 6 месяцев и уменьшении CAVI на 12 % через 3 месяца АГТ ( $p \leq 0,05$ ).

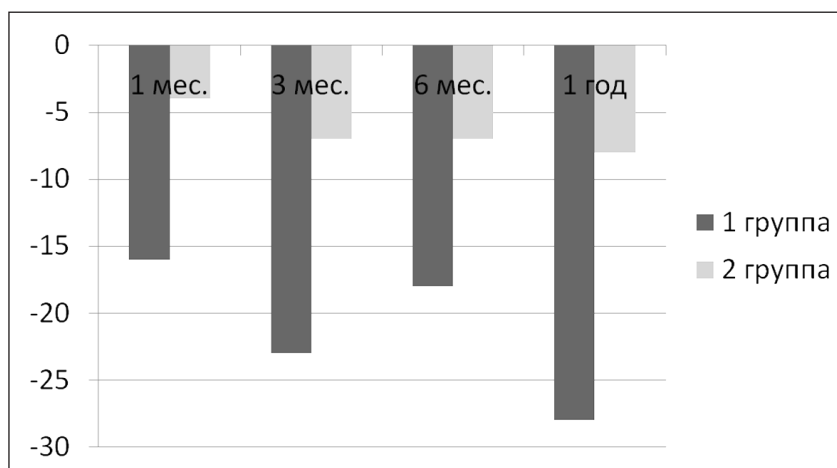
Биологический возраст магистральных сосудов существенно снижался — на 8 % ( $p \leq 0,05$ ) — также через 3 месяца терапии и достигал паспортного возраста больных к 6-му месяцу. Положительный эффект фиксированной комбинации периндопри-

ла А и индапамида нарастал в процессе лечения, о чем свидетельствуют результаты, полученные через 1 год.

Сравнительный анализ динамики основных показателей жесткости периферических артерий в группах больных АГ на фоне АГТ (рис. 4–6) позволил констатировать наличие отчетливых положительных эффектов терапии периндоприлом А и индапамидом.

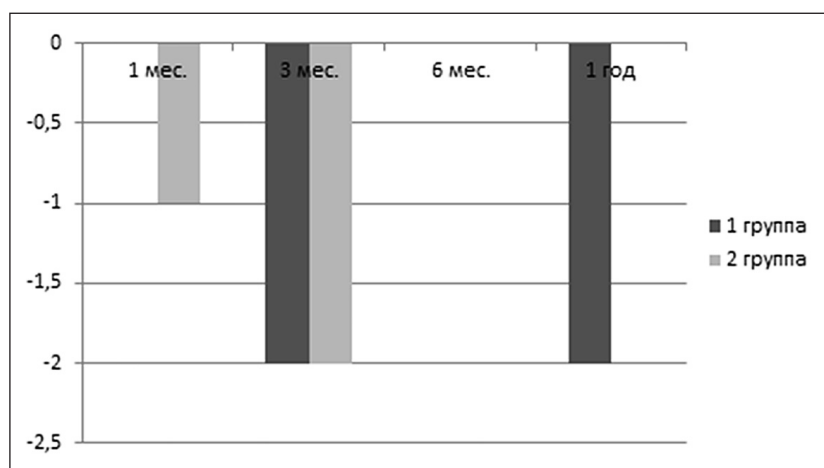
Они нашли отражение в снижении жесткости периферических артерий по показателю SI. Уменьшение данного показателя на 23 % было значимым уже через 3 месяца данного режима АГТ ( $p \leq 0,05$ ), а к концу года вазопротективный эффект данной комбинации достигал максимума (SI снижался на 28 % от исходных значений).

**Рисунок 4. Динамика индекса жесткости периферических артерий на фоне антигипертензивной терапии**



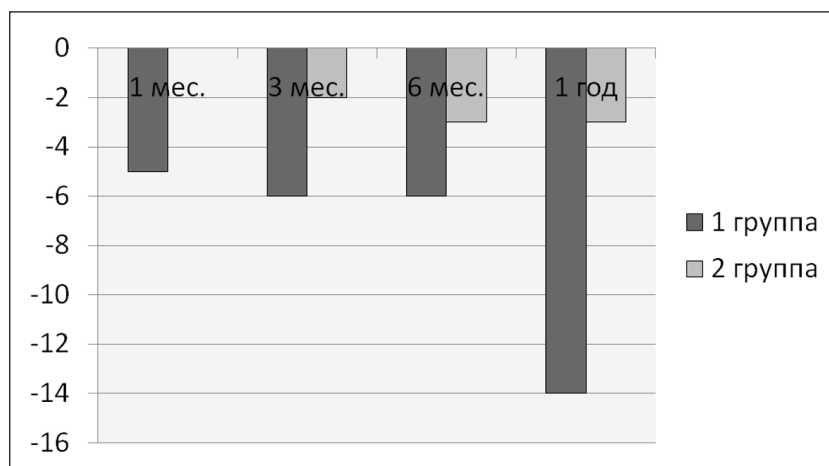
**Примечание:** степень изменения каждого из показателей выражена в % ( $\Delta\%$ ) по отношению к исходному значению данного показателя в каждой из групп, принятому за 100%; \* — значимость различий между показателями сравниваемых групп  $p \leq 0,05$ .

**Рисунок 5. Динамика индекса отражения периферических артерий на фоне антигипертензивной терапии**



**Примечание:** степень изменения каждого из показателей выражена в % ( $\Delta\%$ ) по отношению к исходному значению данного показателя в каждой из групп, принятому за 100%; \* — значимость различий между показателями сравниваемых групп  $p \leq 0,05$ .

**Рисунок 6. Динамика возраста периферических артерий в группах больных артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии**



**Примечание:** степень изменения каждого из показателей выражена в % ( $\Delta\%$ ) по отношению к исходному значению данного показателя в каждой из групп, принятому за 100%; \* — значимость различий между показателями сравниваемых групп  $p \leq 0,05$ .



развития и усугубления АГ. Она сопровождается повышенной выработкой вазоконстрикторных факторов (эндотелинов), которые обуславливают повышение тонуса гладкомышечных клеток, что является дополнительным фактором, изменяющим состояние сосудистой стенки.

С этих позиций положительные периферические вазопротективные эффекты в 1-й группе можно объяснить доказанным влиянием периндоприла А и индапамида на нормализацию эндотелиальной функции у больных АГ [18, 19].

## Выводы

1. Используемые режимы АГТ обеспечивают улучшение состояния сосудистой стенки аорты и магистральных артерий, однако фиксированная комбинация периндоприла А и индапамида обладает сравнительно более ранним и выраженным вазопротективным эффектом.

2. Периферические вазопротективные эффекты были отмечены только в 1-й группе больных АГ, получавших фиксированную комбинацию периндоприла А и индапамида.

3. Сопоставление влияния различных режимов АГТ на жесткость артериальной стенки различных участков сосудистого русла свидетельствует о вазопротективных преимуществах фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида по сравнению с фиксированной комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Список литературы / References

- Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Либис Р. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4–14. [Boytsov SA, Bulanov JA, Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Libis RA et al. Hypertension among persons 25–64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control (based on the study ESSE). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;4:4–14. In Russian].
- Филиппов Е. В., Якушин С. С. Распространенность артериальной гипертонии и особенности ведения больных с артериальной гипертонией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений. Медицинский совет. 2013;9:65. [Filippov EV, Yakushin SS. The prevalence of hypertension and characteristics of patients with hypertension and the risk of various cardiovascular complications. Meditsinskij Sovet = Medical Council. 2013;9:65. In Russian].
- Смирнова М. И., Оганов Р. Г., Горбунов В. М., Деев А. Д., Андреева Г. Ф. Скрытая эффективность лечения артериальной гипертонии: частота и предикторы. Кардиовас-

# АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



**24-ЧАСОВОЙ  
КОНТРОЛЬ АД<sup>1,2</sup>**



**КАРДИОПРОТЕКЦИЯ<sup>3,4</sup>**



**ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА<sup>3,5</sup>**



**УМЕНЬШЕНИЕ  
МИКРОАЛЬБУМИУРИИ<sup>6</sup>**



**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ  
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ<sup>7</sup>**



**БЕЗОПАСЕН  
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ<sup>8</sup>**



**УСИЛИВАЕТ  
ЛЮБУЮ  
АГ-ТЕРАПИЮ<sup>9</sup>**

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

**Состав:** Арифон Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуются. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонида или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипотония. **Особые указания:** **Нарушения функции печени:** При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. Фоточувствительность: В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется принимать препарат с глюкозой, галактозой, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, добро-электролитный баланс: Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Содержание ионов калия в плазме крови: Необходимо избегать риска развития гипонатриемии, у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих соответствующую медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. Содержание калия в плазме крови. Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Сахарный диабет: Следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. Спортсмены: Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** **Нежелательное сочетание лекарственных веществ:** препараты лития. Сочетание препаратов, требующих особого внимания: Препараты, способные вызвать аритмию типа «чирту»: антиаритмические препараты I класса (хинидин, гидрохинидин, дисопирамид), антиаритмические препараты III класса (амидарон, соталол, дофетилд, ибутилин), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, шизамидин, левопромазин, тизоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (хлорпромазин, галоперидол), другие: бетридин, цизаприл, дифенгид, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, сларфосидин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов ( $\geq 3$  г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), диуретики, способные вызвать гипонатриемию: амфотерион В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, сердечные гликозиды. Сочетание препаратов, требующих внимания: калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антикоагулянты, антигипертензивные средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозид (при системном назначении). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Часто: мажущая головная боль; Головокружение, гипотония, слабость, сонливость, сухость слизистой оболочки полости рта. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, антигипертензивный эффект и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия; Нечеткой частотой: обморок, аритмия типа «чирту», печеночная энцефалопатия, в случае печеночной недостаточности, гепатит; у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных трансаминаз», снижение содержания калия и развитие гипонатриемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотонией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфонида с низким уровнем фармакологической активности, близким к тiazидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационара: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

\* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jaillon P, Asmar R and the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2): S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertens. 2006; 19: 113–121. 3. Gaocong Z, Symonides B. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11: 2579–2597. 4. Gosse P, Sheridan D, J. Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18: 1465–1475. 5. Beckett N, S. Peters R, Fletcher A. E., et al. N Engl J Med. 2008; 358: 1887–1898. 6. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22: 1613–1622. EDIPSO 11 F.1013 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 7. Ambrosioni E, Safar M, Deegans J-P, et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677–1684. 8. Negoroda C. B, Cerdas, 2007, Tom 6 № 3. 9. Akram J, Sheikh U. E., Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23: 2929–2936.

Регистрационный номер РН015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция).  
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3,  
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.  
www.servier.ru

На правах рекламы

скулярная терапия и профилактика. 2011;6:11–17. [Smirnova MI, Oganov RG, Gorbunov VM, Deev AD, Andreeva GF. The hidden effectiveness of treatment of **hyper-tension**: the frequency and predictors. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;6:11–17. In Russian].

4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 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*. 2007;25(6):1105–1187.

5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации — третий пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Прил. 2. [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendation — the third revision. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008 App. 2. In Russian].

6. 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). *Russ J Cardiol*. 2014;1(105):7–94.

7. Blacher J, Guerin A, Marchias SJ, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434–2439.

8. Орлова Я. А. Жесткость артерий как предиктор **сердечно-сосудистых** осложнений при ИБС. *Терапевт. арх.* 2010;82(1):68–73. [Orlova YA. The stiffness of the arteries as a predictor of cardiovascular complications in coronary artery disease. *Ther Arch*. 2010;82(1):68–73. In Russian].

9. Бойцов С. А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Из кн.: Бойцов С. А. Болезни сердца и сосудов. 2006;1(3). [Boytssov SA. Vessels as a base and a target arterial hypertension. In: Boytssov SA. Diseases of the heart and blood vessels. 2006;1(3). In Russian].

10. Иваненко В. В., Ротарь О. П., Конради А. О. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):290–295. [Ivanenko VV, Rotar OP, Konradi AO. Correlation of stiffness of the vessel wall with various cardiovascular risk factors. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2009;15(3):290–295. In Russian].

11. Лукьянов М. М., Бойцов С. А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2010;9(3):156–159. [Lukyanov MM, Boytssov SA. The stiffness of the arterial wall as a factor of cardiovascular risk and prognosis in clinical practice. *Lukyanov MM, Boytssov SA. Serdtse: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei* = Heart: The Journal for Practitioners. 2010;9(3):156–159. In Russian].

12. Дроботья Н. В., Гусейнова Э. Ш., Калтыкова В. В., Пироженов А. А., Демидова А. А. Математическая модель прогнозирования органопротективного влияния антигипертензивной терапии периндоприлом и индапамидом. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2013;8(2):62–65. [Drobotya NV, Guseynova ES, Kaltykova VV, Kirichenko AA, Demidova AA. A mathematical model for predicting the impact of organoprotective antihypertensive therapy with perindopril and indapamide. *Bulletin of National Medical and Surgical Center n.a. NI Pirogov*. 2013;8(2):62–65. In Russian].

13. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol*. 2005;95(6):2591–2597.

14. Миллягин В. А., Миллягина И. В., Абраменкова Н. Ю., Отрохова Е. В., Грекова М. В., Коптева В. В. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов: моно-

графия. Смоленск, 2012. 224 с. [Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NY, Otrokhova EV, Grekova MV, Kopteva VV et al. Non-invasive study of major vessels: monograph. Smolensk, 2012. 224 p. In Russian].

15. Драпкина О. М., Манджиева Б. А. Сосудистый возраст, механизмы старения сосудистой стенки. Методы определения сосудистого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;5:74–82. [Drapkina OM, Mandzhieva BA. Vascular age, aging mechanisms of the vascular wall. Methods for determination of vascular age. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;5:74–82. In Russian].

16. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, Thybo NK, Mørn B, Schroeder AP et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(5):1021–1026.

17. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. Пер. с англ. М., 1976. [Folkov B, Nil E. Blood circulation. The lane with English. Moscow, 1976. In Russian].

18. Мартынов А. И., Шаркова Н. Е., Обухов А. А. Изменение упругоэластических свойств периферических сосудов и параметров функции эндотелия на фоне применения комбинированного препарата периндоприл плюс индапамид у больных гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2008;48(4):25–28. [Martynov AI, Sharkov NE, Obukhov AA. Change the elastic properties of the elastic parameters and peripheral vascular endothelial function during treatment with combined drug perindopril plus indapamide in hypertensive patients. *Kardiologiya*. 2008;48(4):25–28. In Russian].

19. Логачева И. В., Иванова И. В., Почепцова Л. В. Оценка вазо- и органопротективных свойств фиксированной комбинации периндоприла/индапамида у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):300–308. [Logacheva IV, Ivanova IV, Pocheptsova LV. Evaluation of protection properties of blood vessels and organs fixed combination of perindopril/indapamide in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2009;15(3):300–308. In Russian].

#### Информация об авторах

Дроботья Наталья Викторовна — заведующая кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России;

Гусейнова Эльвира Шамильевна — ассистент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России;

Малахов Максим Валерьевич — аспирант кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России;

Пироженов Анна Александровна — ассистент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России.

#### Author information

Natalya V. Drobotya, MD, Head, Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University;

Elvira Sh. Guseynova, MD, Assistant, Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University;

Maxim V. Malakhov, MD, Postgraduate Student, Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University;

Anna A. Pirozhenko, MD, Assistant, Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University.