

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

С. В. Недогода (Волгоград)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алёхин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (США)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

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

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

**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

S. V. Nedogoda (Volgograd)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

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

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)

ISSN 2411-8524 (online)

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Gertsen K. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

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

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

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

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

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

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

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

Содержание:

- 232** Зуева И. Б., Бараташвили Г. Г., Кривоносов Д. С., Буч А. В., Сидоркевич С. В. **Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии**
- 244** Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. **Выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной и стабильной артериальной гипертензии у лиц молодой возрастной группы**
- 253** Павлова О. С., Огурцова С. Э., Горбат Т. В., Ливенцева М. М., Афонин В. Ю., Малюгин В. И., Мрочек А. Г. **Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии**
- 263** Крюков Н. Н., Губарева И. В. **Особенности взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью**
- 274** Прибылов С. А., Прибылова Н. Н., Махова О. Ю., Барбашина Т. А., Красовская А. О. **Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы**
- 282** Чевплянская О. Н., Дударев М. В., Мельников А. В. **Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением**
- 291** Подсонная И. В., Ефремушкин Г. Г. **Эффективность кортексина при лечении артериальной гипертензии у больных, подвергшихся ионизирующему излучению в анамнезе**

Content:

- 232** Zueva I. B., Baratashvili G. G., Krivonosov D. S., Buch A. V., Sidorkevich S. V. **The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential**
- 244** Lyamina N. P., Nalivaeva A. V., Senchikhin V. N., Lipchanskaya T. P. **Intensity of cardiovascular and behavioral risk factors in masked and stable arterial hypertension in young subjects**
- 253** Pavlova O. S., Ogurtsova S. E., Gorbat T. V., Liventseva M. M., Afonin V. Yu., Malugin V. I., Mrochek A. G. **Polygenic association of the renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension**
- 263** Kryukov N. N., Gubareva I. V. **The relationship between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure**
- 274** Pribylov S. A., Pribylova N. N., Makhova O. Yu., Barbashina T. A., Krasovskaya A. O. **Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma**
- 282** Chevplyanskaya O. N., Dudarev M. V., Mel'nikov A. V. **Strain rate and the coronary blood flow in patients with high normal blood pressure**
- 291** Podsonnaya I. V., Efremushkin G. G. **The efficiency of cortexin in hypertensive patients exposed to radiation**

Содержание:

- 299** Кузнецова К. В., Азизова Т. В.,
Банникова М. В., Багаева Я. П., Фотьева Н. П.,
Азизова Е. В. **Показатели заболеваемости
артериальной гипертензией в когорте
работников атомной промышленности**
- 309** Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В.,
Толкачева В. В., Корнева Е. В.,
Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю.,
Колода Д. Е., Конради А. О. **Фармакокине-
тика фимасартана — нового представи-
теля класса блокаторов АТ1-рецепторов
к ангиотензину II в российской популяции**
- 316** Семенкин А. А., Чиндарева О. И., Мах-
рова Н. В., Сивков И. Е., Живилова Л. А.,
Нечаева Г. И. **Сравнение воспроизводи-
мости традиционной и усредненной электро-
кардиографии**

Content:

- 299** Kuznetsova K. V., Azizova T. V.,
Bannikova M. V., Bagaeva Ya. P., Fotyeva N. P.,
Azizova E. V. **Arterial hypertension incidence
rates in a cohort of nuclear workers**
- 309** Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V.,
Tolkacheva V. V., Korneva E. V.,
Khozyainova N. Yu., Samsonov M. Yu.,
Koloda D. E., Konradi A. O. **Pharmacokinetics
of Fimasartan, a novel angiotensin II
receptor type 1 antagonist in Russian
population**
- 316** Semenkin A. A., Chindareva O. I.,
Makhrova N. V., Sivkov I. E., Zhivilova L. A.,
Nechaeva G. I. **Comparison of reproducibility
of conventional and signal-averaged
electrocardiography**



Глубокоуважаемые читатели!

Успех лечения пациента с артериальной гипертензией зависит не только от выбора эффективного антигипертензивного препарата, но также и от своевременного выявления и устранения факторов риска и правильной диагностики сопутствующих заболеваний у каждого конкретного пациента.

В представленном вашему вниманию выпуске журнала, в обзорной статье обсуждаются инновационные методы лечения атерогенных дислипидемий, особое внимание уделено роли липопротеина (а) в развитии и прогрессировании атеросклероза и возможностям коррекции его повышенного уровня.

Опубликованы результаты сравнительного исследования по оценке эффективности антигипертензивных препаратов у пациентов с сопутствующими бронхолегочными заболеваниями, а именно у больных бронхиальной астмой. Интерес представляют обнадеживающие результаты по применению нового представителя класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II 1-го типа — фимасартана, а также

данные по использованию кортексина в комплексном лечении артериальной гипертензии у лиц, подвергшихся ранее ионизирующему излучению.

В номере рассматриваются особенности течения маскированной гипертензии у лиц молодого возраста, оценки данных суточного мониторирования артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, результаты белорусского исследования по комплексному подходу к оценке ассоциаций полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Мы надеемся, что представленные материалы вызовут интерес, и приглашаем всех читателей к дискуссии на страницах и на сайте журнала.

С уважением,

д. м. н., профессор,
член редколлегии журнала
С. Н. Недогода

Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии

**И. Б. Зуева, Г. Г. Бараташвили,
Д. С. Кривоносов, А. В. Буч, С. В. Сидоркевич**

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

Контактная информация:

Зуева Ирина Борисовна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова,
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7 (812) 702-68-11.
E-mail: iravit@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
18.05.16 и принята к печати 15.06.16.*

Резюме

Несмотря на адекватную гиполипидемическую терапию, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Одним из основных факторов, оказывающих влияние на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, является липопротеин (а). В обзоре подробно освещены современные представления о влиянии липопротеина (а) на развитие и прогрессирование атеросклероза, а также основные методы лечения, включая липидаферез.

Ключевые слова: липопротеин (а), гиполипидемическая терапия, липидаферез

Для цитирования: Зуева И. Б., Бараташвили Г. Г., Кривоносов Д. С., Буч А. В., Сидоркевич С. В. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):232–243. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.

The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential

I. B. Zueva, G. G. Baratashvili,
D. S. Krivonosov, A. V. Buch, S. V. Sidorkevich

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

Corresponding author:

Irina B. Zueva,
V. A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre, 2 Akkuratov
street, St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7 (812)702-68-11.
E-mail: iravit@yandex.ru

Received 18 May 2016;
accepted 15 June 2016.

Abstract

Despite adequate lipid-lowering therapy the rate of cardiovascular complications is still high. One of the main factors influencing the residual risk in patients with atherogenic dyslipidemia, along with elevated triglycerides and reduced cholesterol of high density lipoproteins is lipoprotein (a). The paper reviews the current conception of the impact of lipoprotein (a) on the development and progression of atherosclerosis, as well as the main methods of treatment, including lipid apheresis.

Key words: lipoprotein (a), lipid-lowering therapy, lipid apheresis

For citation: Zueva IB, Baratashvili GG, Krivonosov DS, Buch AV, Sidorkevich SV. The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(3):232-243. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.

Введение

По данным предшествующих эпидемиологических исследований и метаанализов уровень в плазме крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и уменьшается на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, что приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий (ССС).

В ряде исследований показано, что для некоторых групп населения, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП с помощью адекватной гиполипидемической терапии, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 60–80%. Этот риск определяют как остаточный (резидуальный), то есть риск макро- и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на современные стандарты терапии, включающие оптимальный

контроль показателей уровня ХС ЛПНП, артериального давления и глюкозы крови [1, 2]. По современным представлениям, одним из основных факторов, оказывающим влияние на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), является липопротеин (а) — Лп (а) [2–4].

Липопротеин (а) представляет собой комплекс в виде сферических частиц, состоящих из центрального ядра, включающего в себя эфиры холестерина (ХС) и триглицериды, окруженные фосфолипидами, свободным ХС и одной молекулой апобелка В-100 (апоВ-100). Средний диаметр этих частиц составляет 21,0–26,5 нм, масса — 250–800 кД. В состав Лп (а) входит апобелок (а) — апо (а), связанный с одной молекулой апоВ-100 при помощи одной дисульфидной связи. Максимальное количество

Лп (а) содержится во фракции с плотностью 1,063–1,120 г/мл.

Апо (а) — уникальный белок, который не обнаруживается ни в одном из других классов липопротеинов и имеет высокую степень гомологии (до 90%) первичной структуры с молекулой плазминогена. [5]. Наличие в своем составе ХС и его эфиров (до 30–45 % от общей массы) и одной молекулы апоВ-100 придает Лп (а), с одной стороны, ряд свойств, подобных ЛПНП; с другой стороны, присутствие молекулы апо (а) определяет участие Лп (а) в процессе тромбообразования. Характер структуры позволяет рассматривать Лп (а) как мост между процессами атерогенеза и тромбогенеза [6].

В отличие от других липопротеинов, уровень циркулирующего в крови Лп (а) находится под генетическим контролем гена апо (а) — *LPA*. Ген *LPA* отличается высоким полиморфизмом, что приводит к неоднородности размеров и молекулярной массы Лп (а). Благодаря своей сильной генетической детерминации, уровень Лп (а) стабилен и существенно не зависит от пола, возраста или факторов окружающей среды, что обуславливает связь гиперЛп (а) с риском развития ССЗ на протяжении всей жизни человека, с развитием и прогрессированием атеросклеротического процесса как на ранних, так и на поздних его стадиях [7].

Содержание Лп (а) в крови варьирует в широких пределах, различаясь в популяции в 1000 раз — от 0,1 до 300 мг/дл. Для концентрации Лп (а) характерно неправильное распределение со смещением в сторону более низких значений без половых различий. В европейской популяции медиана Лп (а) составляет 12 мг/дл (интерквартильный размах 5–32 мг/дл) [8]. В российской популяции концентрация Лп (а) составляет в среднем у мужчин — 16 мг/дл (5–44 мг/дл), у женщин — 16 мг/дл (6–48 мг/дл) [9]. Уровень содержания Лп (а) более 25 мг/дл встречается примерно у 30% представителей европеоидной расы [10].

В настоящее время на основании результатов многочисленных исследований уровень Лп (а)

≥ 30 мг/дл принято считать «уровнем повышенного риска», так как при более высоком его значении резко возрастает риск развития ССЗ [10–13]. Была предложена стратификация риска по концентрации Лп (а) в плазме крови (табл.) [14]. Ряд авторов на основании имеющихся результатов исследований о прогностической роли Лп (а) предлагает относить лиц с умеренным риском в категорию лиц с высоким риском ССО при включении в стратификационную модель уровня Лп (а) более 80-го перцентиля [15].

Высокие уровни содержания Лп (а) в крови довольно широко распространены. Так, по данным Graham M. и соавторов (2016), частота выявления Лп (а) в крови более 50 мг/дл достигает 20% в общей численности населения, и еще с большей частотой такие концентрации встречаются у пациентов с ССЗ и аортальным стенозом [16]. Уровень Лп (а) ≥ 30 мг/дл выявляется у 37–40% больных с высоким риском развития ССО и только у 14% лиц низкого риска [17]. По данным Ежова М. В. и соавторов (2011), при хронической ишемической болезни сердца (ИБС) частота высокого уровня Лп (а) среди мужчин достигает 39%, у женщин — 48% [18]. По данным Национальной ассоциации обязательного медицинского страхования врачей в Германии, примерно 70% пациентов обращаются для проведения исследования на определение уровня Лп (а) в связи с наличием выраженной гиперхолестеринемии [19].

В течение последних нескольких десятилетий, на основании целого ряда проспективных популяционных исследований получены убедительные доказательства наличия непрерывной и независимой связи высокого уровня Лп (а) с повышенным риском развития ССЗ и прогрессированием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. По данным крупного метаанализа, в который включено 36 проспективных исследований (n = 126 634 пациентов), была выявлена независимая ассоциация между высоким уровнем Лп (а) с увеличением риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 15–25%. При этом риск развития ССЗ, ассоциированный

Таблица

**ЗАВИСИМОСТЬ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ОТ УРОВНЯ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В ПЛАЗМЕ КРОВИ**

Риск сердечно-сосудистых осложнений	Уровень липопротеина (а) в плазме крови (мг/дл/нмоль/л)
Желательный уровень	< 14 мг/дл (< 35 нмоль/л)
Пограничный риск	14–30 мг/дл (35–75 нмоль/л)
Высокий риск	31–50 мг/дл (75–125 нмоль/л)
Очень высокий риск	> 50 мг/дл (>125 нмоль/л)

с повышенным уровнем Лп (а), не был связан ни с высокими уровнями воспалительных маркеров (С-реактивный белок, фибриноген), ни с другими традиционными факторами риска (артериальная гипертензия, семейный анамнез ИБС, курение, ожирение, сахарный диабет, концентрация ХС ЛПНП) [20].

В другом метаанализе, включившем 31 проспективное исследование ($n = 9870$ пациентов), констатировано увеличение риска развития ССО в 1,5 раза у лиц с ИБС и повышенным уровнем Лп (а) [21].

В крупном российском проспективном исследовании установлена прогностическая значимость гиперЛп (а) в развитии ИМ, смертельных исходов, обострений стенокардии с госпитализацией на фоне проводившегося консервативного, эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС. Концентрация Лп (а) более 30 мг/дл была ассоциирована с более ранним развитием ИБС как у мужчин (в среднем на 1,2 года), так и у женщин (на 2,7 года). Исследование не выявило связи Лп (а) с основными факторами риска ССО (возраст, семейный анамнез ИБС, артериальная гипертензия, уровень фибриногена и С-реактивного белка, курение, ожирение). В этой же работе продемонстрирована ассоциация повышенного уровня Лп (а) с увеличением риска развития ССО в 1,5 раза в течение 6 лет после эндоваскулярного лечения. В группе консервативного лечения при высокой концентрации Лп (а) отмечено увеличение риска развития ССО в 2,5 раза. Выявлена прямая связь между уровнем Лп (а) и прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях, а также развитием рестеноза внутри стентов без лекарственного покрытия в течение первого года после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [22]. При наблюдении за 361 пациентом с хронической ИБС в течение 10 лет после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) высокое содержание Лп (а) являлось независимым предиктором ССО, увеличивая риск в 3,2 раза [22].

В ретроспективном исследовании большой многонациональной когорты больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) ($n = 388$) на базе одной липидной клиники (Ванкувер, Канада) с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса изучались взаимосвязи между несколькими известными факторами риска ССЗ, Лп (а) и возрастом развития серьезного случая ССЗ [23]. Было установлено, что концентрация Лп (а) 56 мг/дл и более является независимым фактором риска развития ССС ($p < 0,001$). Другими важными факторами риска были мужской пол ($p < 0,001$) и отношение

уровня общего ХС к ХС ЛПВП ($p = 0,001$). В работе Jansen A. C. с соавторами (2004) у 2400 больных с СГХС уровень Лп (а) более 30 мг/дл приводил к увеличению риска развития ишемических осложнений на 50 % [24].

В исследовании AIM-HIGH пациенты с ССЗ и низким уровнем ХС ЛПВП были рандомизированы на группы, получавшие соответственно симвастатин + плацебо и симвастатин + ниацин. Эзетимиб добавляли по мере необходимости пациентам обеих групп с целью поддержания уровня ХС ЛПНП в процессе исследования в диапазоне 40–80 мг/дл. Были использованы отношения риска для оценки взаимосвязи между уровнями апоА-1, апоВ, Лп (а) и ССС в каждой группе лечения. Выявлено, что значения апоВ и апоВ/апоА-1 были значимым предиктором ССС только для группы плацебо. Лп (а) был предиктором ССС в обеих группах пациентов. Авторы сделали заключение, что повышенный уровень Лп (а) сохраняет свою связь с риском ССС на фоне целевых уровней ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л), являясь фактором резидуального риска ССО [25].

На основании анализа объединенных данных двух датских проспективных популяционных исследований (Copenhagen City Heart Study, ($n = 10,803$) и Copenhagen General Population Study, $n = 66,877$), показано, что повышенные уровни Лп (а) и соответствующие им генотипы были связаны с повышенным риском развития стеноза аортального клапана (САК) в общей популяции населения. Отмечено скачкообразное увеличение риска САК с ростом уровня Лп (а). Так, концентрации Лп (а) от 67 до 89-го перцентиля (20–64 мг/дл) были связаны с повышением риска развития САК в 1,6 раза; от 90 до 95-го перцентиля (65–90 мг/дл) — в 2 раза и при уровне более 95-го перцентиля (> 90 мг/дл) — в 2,9 раза в сравнении с уровнем менее 22-го перцентиля (< 5 мг/дл; $p < 0,001$). Не выявлено связи между уровнем апоВ-100 с риском САК [26].

В ряде работ продемонстрирована прямая связь между уровнем Лп (а) и прогрессированием коронарного атеросклероза [27–29]. Повышенная концентрация Лп (а) значимо связана с окклюзирующим поражением венозных анастомозов в течение первого года и увеличением в 3 раза риска ССС в отдаленные сроки после операции АКШ [27].

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о наличии прямой непрерывной и независимой связи повышенного содержания Лп (а) с высоким риском раннего развития атеросклероза и обусловленных им ССО.

Механизмы метаболизма Лп (а) до настоящего времени до конца не выяснены. Атерогенный потен-

циал гиперЛп (а) может реализовываться как через структурный фрагмент ЛПНП, так и через молекулу апо (а). Предполагаемыми механизмами участия Лп (а) в процессах атерогенеза и рестенозирования считаются: проникновение и накопление Лп (а) внутри сосудистой стенки с последующей индукцией процессов перекисно-радикального окисления, захват частиц Лп (а) сквенджер-рецепторами макрофагов с образованием пенистых клеток; перенос окисленных фосфолипидов, обладающих провоспалительной активностью и индуцирующих активацию макрофагов в интима с продукцией провоспалительных цитокинов; активация экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках с последующим связыванием, миграцией и активацией Т-лимфоцитов, которые усиливают локальную воспалительную реакцию; подавление активации трансформирующего фактора роста β ; опосредованное участие в реализации проапоптотических эффектов в эндотелии артерий; подавление связывания плазминогена с поверхностью эндотелиоцитов и конкурентное связывание с тканевым активатором плазминогена, приводящее к угнетению активации плазминогена, синтеза плазмينا и фибринолиза, ухудшая тем самым фибринолитическую активность и растворение тромбов, потенцирование продукции моноцитарного хемотаксического белка [30–38]. Относительный вклад каждого из этих факторов в развитии атеросклероза до конца не определен.

Учитывая распространенность высоких уровней Лп (а) среди общей популяции людей и больных ССЗ, эффективное снижение уровня Лп (а) представляет собой важную задачу. До настоящего времени медикаментозное лечение гиперЛп (а) в большинстве случаев, является неудовлетворительным. Такие классы гиполипидемических препаратов, как статины, фибраты, эзетимиб, неэффективны в снижении Лп (а). Никотиновая кислота в высоких дозах (2–3 г) уменьшает уровни Лп (а) на 20–30 % и, кроме того, оказывает другие потенциальные положительные эффекты — снижение ХС ЛПНП, общего ХС, триглицеридов, повышение уровня ХС ЛПВП [39]. Тем не менее препараты никотиновой кислоты не находят широкого применения в клинической практике [40, 41]. Опыт работы с ниацином указывает на достаточно высокую частоту побочных эффектов в виде мигрени, приливов, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичности. В исследовании, посвященном изучению влияния ниацина на липидный профиль больных сахарным диабетом, 21 % пациентов не смогли продолжать прием препарата в связи с побочными эффектами, а у 14 % причиной нежелания при-

нимать ниацин оказался 3-кратный режим назначения препарата [40]. Исследование эффективности ниацина замедленного высвобождения — «Tredaptive» (никотиновая кислота + ларопипрант) показало, что добавление этого препарата к терапии статинами у больных высокого риска несущественно снижает риск основных ССС по сравнению со статинами. Кроме того, было выявлено статистически значимое увеличение числа серьезных несмертельных побочных эффектов в группе пациентов, получавших «Tredaptive» [41].

В последнее время отмечается появление новых классов липотропных препаратов, направленных на снижение уровня ХС ЛПНП и апоВ (антисенсовый олигонуклеотид апоВ-100, АСО апоВ-100, моноклональные антитела к про-протеинконвертазе субтилизин/кексин 9-го типа — PCSK9 мАт, блокатор белка-переносчика триглицеридов), в том числе способных снижать уровень Лп (а) в плазме крови на 20–40 %. Однако, с одной стороны, снижение концентрации Лп (а) является неспецифическим эффектом действия указанных препаратов, механизм которого до конца не изучен, с другой — остается нерешенным целый ряд вопросов эффективности и безопасности их применения. Так, главной проблемой безопасности длительного применения блокатора белка-переносчика триглицеридов является риск развития жировой дистрофии печени, который предстоит изучить в последующих долгосрочных проспективных исследованиях [42]. Ингибиторы PCSK9 на данный момент находятся в стадии окончательной оценки клинических исходов [42]. В настоящее время проводятся 4 плацебо-контролируемые испытания третьей фазы по изучению влияния алирокумаба (alirocumab), эволокумаба (evolocumab) и бокоцизумаба (bococizumab, 2 исследования) на конечные кардиоваскулярные точки, включающие более чем 70 000 пациентов. Окончание исследований планируется в 2018 году [43].

Несмотря на отсутствие данных долгосрочных клинических испытаний эффективности и безопасности, два новых препарата из группы ингибиторов PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) были одобрены в США (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, FDA) только для использования в качестве дополнения к диете и/или максимально переносимой терапии статинами у взрослых пациентов с гетерозиготной СГХС или с признаками ССЗ, которые нуждаются в дополнительном снижении ХС ЛПНП в сыворотке крови [43].

Препарат АСО апоВ-100 (Мипомерсен, Mipomersen) под торговой маркой «Кинамро»

(«Купамго»), несмотря на одобрение в США, не получил регистрации Европейского Агентства по лекарственным средствам для клинического применения в связи с неблагоприятным профилем безопасности. Ингибиторы микросомального белка — переносчика эфиров холестерина пока не оправдывают возлагавшихся на них надежд. Первый представитель этой группы, торцетрапиб, был снят с программы испытаний после того, как в крупном исследовании было показано увеличение риска смертности и ССС. Еще один ингибитор микросомального белка-переносчика эфиров холестерина, далцетрапиб, не показал наличие преимуществ лечения при промежуточном анализе [44]. В исследовании REALIZE по изучению эффективности и безопасности нового ингибитора микросомального белка-переносчика эфиров холестерина — анацетрапиба также отмечалось небольшое увеличение ССС в основной группе по сравнению с плацебо (2 % против 0 %, $p = 0,1544$). Однако данное исследование не обладало достаточной статистической мощностью для анализа главных клинических конечных точек, и в настоящее время исследование препарата продолжается [44].

В стадии разработки находятся новые специфические препараты для коррекции гиперЛп (а) — антисенсовые олигонуклеотиды второго поколения. В исследовании на здоровых добровольцах препарат ISIS-Апо (а)Rx, подавляющий синтез апо (а) за счет ингибирования экспрессии мРНК в печени, показал дозозависимое снижение Лп (а) на 39,6 % от исходного уровня в группе 100 мг ($p = 0,005$), 59,0 % в группе 200 мг ($p = 0,001$) и 77,8 % в группе 300 мг ($p = 0,001$). Наибольшее снижение концентрации Лп (а) отмечалось у всех пациентов на 36-й день после ежедневного приема по 300 мг ISIS-Апо (а)Rx и составляло 88,8 %. Однако до внедрения препаратов этой группы требуются долгосрочные клинические исследования [42].

С целью ингибирования биологической активности Лп (а) японские исследователи разработали ДНК-вакцину против апо (а) с помощью целевого воздействия (таргетинга) 12 гидрофильных аминокислот домена IV крингля 2-го типа (KIV-2) апо (а). Коровий белок вируса гепатита В был использован в качестве носителя эпитопа для усиления иммуногенности. В результате проведенных экспериментальных исследований было выявлено, что 2–3-кратная внутримышечная иммунизация анти-апо (а) вакциной трансгенных мышей (на модели лигирования сонных артерий) приводит к значительному ингибированию образования неоинтимы в сонных артериях, существенному снижению

накопления Лп (а) в пораженных участках сосудистой стенки. По заключению авторов механизм ингибирования проатеросклеротического действия Лп (а) реализуется через индукцию синтеза нейтрализующих анти-апо (а) антител в результате вакцинации. При этом не было отмечено появления антител против плазминогена [46]. Это исследование дало первое доказательство того, что проатеросклеротическое действие Лп (а) можно значительно уменьшить с помощью вакцины, направленной против апо (а), что может стать новой потенциальной терапевтической стратегией в лечении ССЗ, связанных с высоким уровнем Лп (а). Однако для успешного завершения работ по испытанию вакцины потребуются длительное время.

Таким образом, в настоящее время единственным и доступным способом эффективного снижения высокого уровня Лп (а) являются методы эфферентной терапии, в частности, аферез липопротеинов, или липидаферез [47, 48].

Липидаферез (ЛА) — одно из направлений экстракорпорального лечебного воздействия на кровь и ее компоненты в составе большой группы технологий эфферентной терапии (син.: терапевтический аферез, гравитационная хирургия крови), направленное на коррекцию липидного состава крови путем удаления атерогенных фракций липопротеинов. По специфичности воздействия ЛА подразделяют на ЛНП-аферез (LDL-apheresis), селективно удаляющий из крови/плазмы все апоВ-100 содержащие липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП, Лп (а), триглицериды) и Лп (а)-аферез (Lp (а)-apheresis), специфично удаляющий только Лп (а).

Отличительной чертой ЛА является быстрое и эффективное выведение из организма больших объемов атерогенных фракций липопротеинов, а также изменение соотношения ЛПНП и ЛПВП в плазме крови. По мнению ряда авторов, изменить динамическое равновесие между медленно и быстро обменивающимся пулом холестерина в сторону его выхода из атеросклеротических бляшек может только интенсивное и значительное по объему удаление атерогенных фракций холестерина из организма. Методом выбора для выполнения этой задачи является ЛА [49].

В настоящее время в мировой медицинской практике широко используют несколько методов ЛА. Во-первых, ЛНП-аферез (каскадная плазмафильтрация (КПФ), или липидная фильтрация (ЛФ); гепарин-индуцированная экстракорпоральная ЛНП-преципитация (Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation, H.E.L.P.); декстран-сульфат адсорбция (ДСА); прямая адсорбция липопротеинов (Direct Adsorption of Lipoproteins, DALI);

ЛНП-иммуносорбция. Во-вторых, Лп (а)-аферез (Лп (а) — иммуносорбция). Из всех указанных технологий ЛА все могут снижать уровень ХС ЛПНП и Лп (а) примерно с одинаковой эффективностью — более 60–80 % (от исходной) за процедуру [48, 50, 51].

Каждая из технологий имеет свои преимущества и недостатки. По мнению ряда авторов, наиболее оптимальными по соотношению «цена-качество» являются такие методы, как иммуносорбция (ИС) и КПФ. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы только две технологии: ИС (с использованием иммуносорбентов «ЛНП-Липопак®», «Лп (а)-Липопак®», НПО «ПОКАРД», Россия) и КПФ (с использованием сепараторов компонентов плазмы «Cascadeflo EC-50», «Evaflux 5A»).

Процедуры ЛА являются безопасными и хорошо переносятся пациентами, несмотря на относительно большую ее продолжительность (2–3,5 часа). Все методы ЛА имеют примерно одинаковый профиль безопасности, побочные реакции сходны с теми, которые наблюдаются при проведении других экстракорпоральных процедур.

Heigl F. и соавторы (2015) изучили безопасность и переносимость ЛА при проведении процедур различными методами в течение 6 лет у 118 пациентов. Неблагоприятные реакции регистрировались в 1,1 %, сосудистые проблемы — в 2,1 %, технические проблемы — в 0,08 % случаев. Авторы отмечают хорошую переносимость процедур всеми пациентами [52]. Исследование Н. Vorberg и соавторов (2009) по оценке безопасности ЛА, включающее более чем 2500000 зарегистрированных в мире процедур, подтверждает общую оценку незначительного числа легких и умеренно выраженных побочных эффектов — 3,3 %. В основном это проблемы сосудистого доступа, гипотония, аллергические реакции, гематомы после пункции и технические проблемы. Тяжелые реакции, требовавшие госпитализации, не отмечались ни в одном случае [53].

Частота проведения ЛА зависит от ответа на лечение и степени исходной гиперЛп (а). После процедуры афереза уровень Лп (а) начинает возрастать. Степень «отскока» определяется скоростью катаболизма и объемом удаления частиц Лп (а) — с одной стороны, и скоростью синтеза — с другой. Это обстоятельство требует проведения повторных процедур ЛА с интервалами примерно 7–10 дней в течение длительного времени с целью достижения целевых значений и поддержания концентрации Лп (а) на необходимом уровне [54]. В настоящее время продолжительность наблюдения за больными, которым регулярно проводится Лп (а) аферез превышает

20 лет, что свидетельствует о перспективности использования метода в клинической практике [55].

Исследования, посвященные применению ЛА у больных с гиперЛп (а), немногочисленны. Jaeger B. R. и соавторы (2009) провели продолжительное ретроспективно-проспективное когортное исследование с целью оценить возможности снижения сверхвысоких уровней Лп (а) с помощью комбинированной терапии (гиполипидемические препараты в сочетании с ЛА) и влияние ее на предотвращение серьезных коронарных событий — MACE (Major Adverse Cardiac Events — частота серьезных кардиальных событий, включающих смерть, нефатальный ИМ, экстренную и плановую операцию коронарного шунтирования, коронарную ангиопластику) в сравнении с терапией только гиполипидемическими препаратами (статины, эзетимиб, никотиновая кислота, фибраты) в максимально переносимых дозах [56]. ЛА проводили с различными интервалами (1 процедура ЛА через неделю, 2 недели или 10 дней) в течение не менее трех месяцев. Всего в исследовании участвовали 120 пациентов с ССЗ, разделенных на две репрезентативные группы: первая группа получала медикаментозную терапию ($n = 78$), вторая группа — ЛА + медикаментозная терапия ($n = 42$). Каждая из групп в свою очередь была подразделена на две подгруппы: в подгруппе А концентрация ХС ЛПНП составила менее 2,59 ммоль/л и в подгруппе В концентрация ХС ЛПНП была более 2,59 ммоль/л. Средняя продолжительность терапии составляла $5,6 \pm 5,8$ и $5,0 \pm 3,6$ года соответственно. Показанием для проведения ЛА была высокая концентрация Лп (а) на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии. Проведение ЛНП-афереза привело к снижению концентрации Лп (а) в среднем на 73 % с 112 мг/дл до 30 мг/дл ($p = 0,0001$). Это сопровождалось снижением частоты ССО на 87 % за пять лет лечения в сравнении с таким же периодом до начала терапии ЛА. Соответствующий среднегодовой показатель MACE на одного пациента в год составил 1,056 против 0,144 после ЛА ($p = 0,0001$) и сокращался соответственно снижению уровня Лп (а). Показано, что изменения уровня Лп (а) и показателя MACE были идентичными в обеих подгруппах пациентов, а содержание ХС ЛПНП не оказывали существенного влияния на снижение MACE. На основании анализа полученных данных авторы пришли к заключению, что ЛА является эффективным и безопасным методом редукции высокого уровня Лп (а) и рекомендовали его проведение пациентам, у которых максимальная медикаментозная терапия неэффективна и не в состоянии предотвратить серьезные ССО.

F. Heigl и соавторы (2015) изучили эффективность и безопасность эфферентной терапии у пациентов с ССЗ [57]. В первой группе пациентов ($n = 83$) показаниями для ЛА были рефрактерная к липидснижающим препаратам гиперхолестеринемия + гиперЛп (а), во второй группе ($n = 35$) — изолированная гиперЛп (а) с прогрессирующим течением ССЗ. Использовались различные методы ЛНП-афереза: DALI (25,1 % процедур), H.E.L.P. (48,3 %), КПФ (26,6 %). Все пациенты принимали гиполипидемическую терапию в максимально переносимых дозах. В группе изолированной гиперЛп (а) целевые значения ХС ЛПНП поддерживались на уровне менее 100 мг/дл с помощью лекарственных средств. Анализируемый период от первого ССС до начала афереза составил $6,4 \pm 5,6$ и $6,8 \pm 5,9$ года в группах соответственно. В среднем период проведения регулярного ЛА — 4,9 года. Процедуры проводили один раз в неделю. Степень снижения концентрации Лп (а) за процедуру составляла в среднем 67 % ($p < 0,0001$). В результате лечения в первой группе начальная концентрация ХС ЛПНП снизилась на 32,1 % ($p < 0,0001$), уровень Лп (а) за этот же период уменьшился на 56,4 % ($p < 0,0001$). Во второй группе концентрация Лп (а) на момент анализа снизилась на 53 % ($p < 0,0001$), содержание ХС ЛПНП уменьшилось на 22,7 % ($p < 0,0001$). Анализ МАСЕ в преаферезный период в среднем по всем пациентам показал его постоянное увеличение за 6 лет до ЛА от 0,04 на пациента в год до 0,9 — за 1 год. Начальный риск для пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП составил 0,65, для пациентов с Лп (а) — 1,49. После начала ЛА этот показатель снизился с 0,15 на пациента в год (в первый год лечения) до 0,02 — на шестой год периода аферезного лечения. Среднегодовой риск серьезных коронарных событий по всем пациентам сократился на 79,7 % ($p < 0,0001$). Анализ в подгруппах показал снижение этого показателя на 73,7 % ($p < 0,0001$) у пациентов с тяжелой гиперЛНП + гиперЛп (а) и на 90,4 % ($p < 0,0001$) у пациентов с изолированной гиперЛп (а). Серьезные осложнения при проведении ЛА не отмечались на протяжении всего периода лечения. Авторы пришли к выводу, что регулярный и долговременный ЛА с целью редукции Лп (а) у больных с высоким риском ССО является эффективным, безопасным и хорошо переносимым методом лечения.

В другом проспективном многоцентровом исследовании Pro (a)LiFe авторы предприняли попытку оценить роль Лп (а) в прогрессировании ССЗ и изучить терапевтическую эффективность ЛА у 170 пациентов с гипер-Лп (а) (средняя концентрация 104,9 мг/дл) и прогрессирующим ССЗ [58].

Два года до начала ЛА были выбраны в качестве основного периода ретроспективного анализа. Все больные получали липидснижающие препараты в максимально эффективных дозах. Процедуры проводились еженедельно в течение двух лет. Степень редукции Лп (а) за процедуру составила 74 %. Частота неблагоприятных ССС сократилась на 78 % (с учетом коронарных артерий) и на 74 % (с учетом всех сосудистых бассейнов) в конце 2 лет лечения ЛА в сравнении с доаферезным периодом. Было отмечено, что целевой уровень ХС ЛПНП (менее 100 мг/дл), сохранявшийся в течение всего периода исследования, подчеркивает предполагаемую патогенетическую роль Лп (а) в прогрессировании ССЗ у исследованных пациентов. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о безопасности и эффективности длительного ЛА в комбинации с максимально переносимой гиполипидемической терапией для предупреждения серьезных ССО у пациентов с высоким содержанием Лп (а) в крови.

В период с 2009 по 2011 годы российскими авторами проводилось проспективное контролируемое исследование у лиц с хронической ИБС ($n = 30$, средний возраст — 54 ± 8 лет) с целью оценки влияния изолированного снижения содержания Лп (а) на прогрессирование коронарного атеросклероза [59]. Все пациенты получали оптимальное медикаментозное лечение (аторвастатин) с поддержанием уровня ХС ЛПНП на уровне $2,2 \pm 0,3$ ммоль, при этом проводившаяся терапия не оказала влияния на высокое содержание Лп (а), которое составляло в среднем 105 ± 37 мг/дл на момент начала ЛА. Больные были распределены (в соотношении 1/1 на группу, продолжившую стандартную медикаментозную терапию (аторвастатин), и группу комбинированной терапии (аторвастатин + ЛА). Специфический Лп (а)-аферез проводился с использованием метода иммуноадсорбции на колонках «Лп (а) Липопак» («Покард», РФ) в режиме 1 раз в неделю в течение 18 месяцев. Специфический ЛА приводил к снижению уровня Лп (а) в среднем на 73 % (до 29 ± 16 мг/дл) за процедуру, при отсутствии значимых изменений других параметров липидного профиля. В результате проведенного лечения в группе афереза значения толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) сонных артерий после 9 и 18 месяцев от начала исследования снизились соответственно на $0,03 \pm 0,09$ мм ($p = 0,05$) и $0,07 \pm 0,15$ мм ($p = 0,01$). В группе аторвастатина не было получено никаких существенных изменений в липидных параметрах после 18-месячного периода. Через два года после окончания исследования ТИМ сонных артерий увеличилась в среднем на $0,02 \pm 0,08$ мм в группе афереза и на $0,06 \pm 0,10$ мм в контрольной группе ($p = 0,033$).

Для определения роли снижения содержания Лп (а) и ХС ЛПНП с целью профилактики рестеноза после ЧКВ группа японских авторов использовала ЛНП-аферез (декстран-сульфат-адсорбция) у 54 пациентов после ангиопластики [60]. В группе комбинированной терапии (аферез + липидснижающие препараты, $n = 29$) пациенты принимали правастатин и никотиновую кислоту в дополнение к ЛА с целью поддержания низких уровней как Лп (а), так и ХС ЛПНП в течение 5 месяцев после ангиопластики. В группе афереза у больных, у которых уровень Лп (а) был снижен более чем на 50%, отмечалась более низкая частота рестеноза в сравнении с пациентами, у которых степень редукции была менее 50% (21,2 против 52,4%, $p = 0,0179$), особенно у пациентов с высоким начальным содержанием Лп (а) — более 30 мг/дл, где наблюдалось снижение частоты рестеноза до 15,0%. В группе комбинированной терапии частота рестеноза составила 11,8% независимо от исходного уровня Лп (а), в том числе в случаях Лп (а) менее 30 мг/дл. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с высокой концентрацией Лп (а) его снижение более чем на 50% с помощью ЛНП-афереза является эффективным методом в предотвращении рестеноза после ЧКВ. При этих же условиях (редукция Лп (а) более 50%) ЛНП-аферез в сочетании с гиполипидемическими препаратами представляется более эффективным методом, даже у пациентов с низким уровнем Лп (а). В ряде исследований сравнивали эффективность ЛНП-афереза со стандартной гиполипидемической терапией у пациентов с изолированной гиперЛп (а) и ангиографически документированной стабильной ИБС [61]. В первой группе ($n = 10$) пациентам в дополнение к гиполипидемической терапии проводили ЛНП-аферез с использованием метода DALI с частотой 1 процедура через 1–2 недели в течение 12 месяцев. Показанием к аферезу был уровень Лп (а) более 60 мг/дл. Вторая группа пациентов ($n = 11$) получала специальную программу лечения, включавшую изменение образа жизни, соблюдение диеты, регулярные физические занятия, медикаментозное лечение основного заболевания, а также стандартную гиполипидемическую терапию (статины и/или фибраты), аналогичную первой группе. Начальная концентрация ХС ЛПНП во всех группах не превышала 130 мг/дл. В результате лечения в группе ЛНП-афереза концентрация Лп (а) снизилась в среднем на 57,8 ($p < 0,001$) до уровня ниже 30 мг/дл ($p < 0,001$). Изменения содержания Лп (а) не зависели от таких факторов риска, как курение, артериальная гипертензия, возраст, возраст при первом ССС, начальный уровень Лп (а) и ХС ЛПНП, значение индекса массы тела.

Новые неблагоприятные кардиальные события/вмешательства не отмечались за весь период лечения. В группе стандартной гиполипидемической терапии за этот же период содержание Лп (а) имело тенденцию к увеличению на 14,7% ($p = 0,66$).

Таким образом, повышенный уровень Лп (а) является важным, независимым, но не до конца изученным фактором риска раннего развития ССЗ и прогрессирования атеросклероза. Уровень Лп (а) должен приниматься во внимание при разработке алгоритмов по лечению ССЗ. В настоящее время ЛА остается наиболее эффективным средством снижения уровня Лп (а), хотя медикаментозные методы лечения активно разрабатываются. Несмотря на то, что в последние годы отмечается растущее количество доказательств того, что «агрессивная» коррекция гиперЛп (а) приводит к улучшению клинических исходов сердечно-сосудистой патологии, эффективность влияния ЛА на атеросклероз в настоящее время трудно оценить с позиций доказательной медицины из-за отсутствия двойных слепых, рандомизированных исследований. Большинство работ являются неконтролируемыми с небольшим числом включенных пациентов [52–63]. Консенсус Европейского общества атеросклероза на основании уже имеющихся данных рекомендует дальнейшее проведение международных исследований с целью оценки атеротромботического риска Лп (а), изучения механизмов, с помощью которых Лп (а) способствует развитию и прогрессированию ССЗ, определения клинической пользы изолированного снижения высокого содержания Лп (а) для первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его осложнений с помощью хорошо подготовленных проспективных рандомизированных контролируемых исследований [62]. Весьма интересным представляется проспективное, рандомизированное контролируемое перекрестное исследование с целью оценки эффективности ЛА у пациентов с рефрактерной стенокардией и высоким уровнем Лп (а). Планируется проведение рандомизации больных на группы ЛА и «мнимого» ЛА («sham apheresis»). Будут исследоваться, в частности, перфузия миокарда, выраженность атеросклероза сонных артерий, функция сосудистого эндотелия, тромбообразование, содержание окисленных фосфолипидов и антител к ним, выраженность симптомов заболевания, качество жизни в начале и в конце лечения [63]. По-видимому, по окончании исследования будут получены ответы о механизмах влияния ЛА на атеросклеротический процесс.

Нет пока единого мнения о целевом уровне Лп (а). По данным ряда экспертов, терапевтической

целью является достижение значений Лп (а) в плазме крови ниже 50 мг/дл и даже менее 30 мг/дл [64]. С другой стороны, некоторые авторы указывают на увеличение атеросклеротического риска при уровнях Лп (а) в плазме ниже 10 мг/дл [65–67].

На основании вышеизложенного нам представляется, что ЛА заслуживает пристального внимания со стороны врачей, занимающихся проблемами ССЗ. Продолжение научных исследований по изучению влияния ЛА на течение сердечно-сосудистой патологии необходимо для окончательного решения целого ряда вопросов (у каких пациентов и с какой целью — первичная и/или вторичная профилактика ССЗ) необходимо проведение ЛА; до каких значений целесообразно снижать уровень Лп (а); роль избирательного снижения Лп (а) в плазме крови; какие режимы ЛА (изолированный ЛА, ЛА + гиполипидемические лекарственные препараты) необходимо использовать и в каких ситуациях; сравнительная оценка фармакоэкономической эффективности применения ЛА. Не менее важными являются вопросы организации проведения ЛА, их финансирование, создание национального реестра больных с высоким уровнем Лп (а).

Решение указанных проблем может обеспечить внедрение в широкую клиническую практику высокоэффективного терапевтического подхода для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Зубарева М. Ю., Сусеков А. В. Программа снижения остаточного (резидуального) сосудистого риска: проект R3i (the Residual Risk Reduction Initiative). Часть I. Факторы остаточного риска. Кардиология. 2010;50 (8):76–83. [Zubarev MY, Susekov AV. Reduction program residual (residual) vascular risk: the R3i project (the Residual Risk Reduction Initiative). Part I. risk factors of residual. Kardiologiia. 2010;50(8):76–83. In Russian].
2. Anping Cai, Liwen Li, Zhang Y. Lipoprotein (a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. Dis Markers. 2013;35(5):551–559.
3. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual risk in dyslipidaemic patients. Diab Vasc Dis Res. 2010;2:319–335.
4. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Circulation. 2014;129(6):635–642.
5. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein (a). In: C. Ballantyne, ed. Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. P. 130–143.
6. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. Arteriosclerosis. 1990;10 (2):240–245.
7. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop on lipoprotein (a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. Clin Chem. 2003;49(11):1785–1796.
8. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR et al. Associations between lipoprotein (a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2012;125(2):241–249.
9. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, Kukharchuk VV, Pokrovsky SN. Lipoprotein (a) level and apolipoprotein (a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. Atherosclerosis. 2014;235 (2):477–482.
10. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. J Am Coll Cardiol. 2012;60(8):716–721.
11. Ezov MV, Afanasieva OI, Adamova L. Lipoprotein (a) levels predict myocardial infarction in young men. Atherosclerosis. 2000;151(1):304.
12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М.: Медицина, 2004. 36 с. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations of the Committee of experts of the Russian scientific society of cardiology. Moscow: Medicine, 2004. 36 p. In Russian].
13. Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M. Impact of markedly elevated serum lipoprotein (a) levels on the risk of coronary heart disease. Metabolism. 2007;56(9):1187–1191.
14. Jayasinghe R, Craig IH, Mohan RKA. Lipoprotein (a) in clinical practice. J Pak Med Assoc. 2014;64 (4):447–450.
15. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. J Am Med Assoc. 2009;301 (22):2331–2339.
16. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. J Lipid Res. 2016;57(3):340–351.
17. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein (a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. Clinical Chemistry. 2003;49 (11):1785–1796.
18. Ежов М. В., Сафарова М. С., Мальчин Ю. Г., Соболева Д. И., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Связь высокого уровня липопротеина (а) с проходимость коронарных артерий в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств. Клиницист. 2011;1:18–24. [Ezhov MV, Safarova MS, Malchin YG, Sobolev DI, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. Communication high level of lipoprotein (a) patency of the coronary arteries within the first year after percutaneous coronary interventions. Klinitsist = Clinician. 2011;1:18–24. In Russian].
19. National Association of Statutory Health Insurance Physicians (KBV Qualitätsbericht). Quality report. 2013;47–48 [In German].
20. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and non-vascular mortality. Emerging risk factors collaboration. J Am Med Assoc. 2009;302 (4):412–423.

21. Bennet A, Di AE, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M et al. Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):598–608.
22. Ежов М. В., Сафарова М. С., Афанасьева О. И., Ильина Л. Н., Лякишев А. А., Покровский С. Н. Липопротеин (a) как предиктор неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2011;51(1):18–22. [Ezhov VM, Safarova MS, Afanasieva OI, Il'yna LN, Lyakishev AA, Pokrovskiy SN. Lipoprotein (a) as a predictor of adverse prognosis in long-term periods after coronary bypass surgery. *Kardiologiya.* 2011;51(1):18–22. In Russian].
23. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem.* 2005;51(11):2067–2073.
24. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004;256(6):482–490.
25. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD. Relationship of Apolipoproteins A-I and B, and Lipoprotein (a) to cardio-vascular outcomes: the AIM-HIGH trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1575–1579.
26. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):470–477.
27. Герасимов А. М., Черкавская О. В., Масленников М. А., Кочетов А. Клеточные механизмы, клинические и морфологические факторы риска развития рестеноза. *Вестн. рентгенол. радиол.* 2011;4:58–65. [Gerasimov AM, Czerkawska OV, Maslennikov MA, Kochetov A. Cellular mechanisms, clinical and morphological risk factors for the development of restenosis. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology.* 2011;4:58–65. In Russian].
28. Morita Y, Himeno H, Yakuwa H, Usui T. Serum lipoprotein (a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: re-revascularization rate is high in patients with high-Lp (a). *Circ J.* 2006;70(2):156–162.
29. Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Bilianou HI et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1375–1382.
30. Harpel PC, Haque NS. Chemokine receptor-8: potential role in atherogenesis. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(11):1025–1027.
31. Haque NS, Zhang X, French DL, Li J, Poon M, Fallon JT et al. CC chemokine I-309 is the principal monocyte chemoattractant induced by apolipoprotein (a) in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(7):786–792.
32. Poon MI, Zhang X, Dunsky K, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein (a) is a human vascular endothelial cell agonist: studies on the induction in endothelial cells of monocyte chemotactic factor activity. *Clin Genet.* 1997;52(5):308–313.
33. Lucas AD, Greaves DR. Atherosclerosis: role of chemokines and macrophages. *Expert Rev Mol Med.* 2001;3(25):1–18.
34. Tsimikas SI, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein (a) atherogenicity. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(4):369–377.
35. Владимирская Т. Э., Швед И. А., Криворот С. Г. Морфологические изменения и апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий при атеросклерозе. *Кардиология.* 2014;12:44–46. [Vladimirskaia TE, Shved IA, Kryvorot SG. Morphological changes and apoptosis of endothelial cells of the coronary arteries in atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2014;12:44–46. In Russian].
36. Hervio L, Girard-Globa A, Durlach V, Anglés-Cano E. The antifibrinolytic effect of Lipoprotein (a) in heterozygous subjects is modulated by the relative concentration of each of the apolipoprotein (a) isoforms and their affinity for fibrin. *Eur J Clin Invest.* 1996;26(5):411–417.
37. Lawn RM, Pearle AD, Kunz LL, Rubin EM, Reckless J, Metcalfe JC et al. Feedback mechanism of focal vascular lesion formation in transgenic apolipoprotein (a) mice. *J Biol Chem.* 1996;271(49):31367–31371.
38. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem.* 1991;266(4):2459–2465.
39. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010;126(3):314–345.
40. Pan J, Lin M, Kesala RL, Van J, Charles MA. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp (a) in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(4):255–261.
41. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, prespecified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1279–1291.
42. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin Ther.* 2013;35(8):1082–1098.
43. Aronow WS. PCSK9 Inhibitors. *Cardiovasc Pharm Open Access.* 2015;4:4.
44. Kastelein JJP, Besseling J, Shah S, Bergeron J, Langslet G, Hovingh GK et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2015;385(9983):2153–2161.
45. Bos S, Yayha R, van Lennep JE. Latest developments in the treatment of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(6):452–460.
46. Kyutoku M, Nakagami H, Koriyama H, Nakagami F, Shimamura M, Kurinami H et al. Inhibition of neointima formation through DNA vaccination for apolipoprotein (a): a new therapeutic strategy for lipoprotein (a). *Sci Rep.* 2013;3:1600.
47. Khan TZ, Pottle A, Pennell DJ, Barbir MS. The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein (a) in ischaemic heart disease and refractory angina. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;29(1):3–12.
48. Borberg H. Comparison of different Lp (a) elimination techniques: a retrospective evaluation. *Transfus Apher Sci.* 2009;41(1):61–65.
49. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз. М.: Медицина, 1983. 352 с. [Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YA, Kogan EM. Cholesterinosis. Moscow: Medicine, 1983. 352 p. In Russian].
50. Bosch T. Therapeutic apheresis — state of the art in the year 2005. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2005;9(6):459–468.
51. Hovland A, Marcovina S, Hardersen R, Enebak T, Mollnes TE, Lappegård KT. et al. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein (a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein (a) particles. *J Clin Apher.* 2012;46(1):73–76.
52. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, Osterkorn D et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL — or Lp (a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:154–162.
53. Borberg H. 26 Years of LDL — Apheresis: a review of experience transfusion and apheresis. *Science.* 2009;41(1):49–59.

54. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317–321.

55. Emmrich U, Hohenstein B, Julius U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:215–225.

56. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E et al. Group of clinical investigators longitudinal cohort study on the effectiveness of apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(3):229–239.

57. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pfledere T, Osterkorn D et al. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2015;10:8–13.

58. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein apheresis results in plaque stabilization and prevention of cardiovascular events: comments on the prospective Pro (a) LiFe study. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2015;10 (Suppl):46–50.

59. Сусеков А. В., Афанасьева О. И., Адамова И. Ю., Якишев А. А., Кухарчук В. В., Покровский С. Н. Применение иммуносорбента для селективного снижения уровня липопротеина (а) у больных с коронарным атеросклерозом. *Кардиология*. 1993;32:52–56. [Susekov AV, Afanasieva OI, Adamova IY, Akishev AA, Kuharchuk VV, Pokrovsky SN. The use of immunosorbent for selective reduction of lipoprotein (a) in patients with coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1993;32:52–56. In Russian].

60. Yamaguchi H, Lee YJ, Daida H, Yokoi H, Miyano H, Kanoh T et al. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids*. 1994;67–68:399–403.

61. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S et al. Treatment of symptomatic hyperLp (a) lipidaemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci*. 2010;42(1):21–26.

62. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–2853.

63. Khan TZ, Pottle A, Pennell DJ, Barbir MS. The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein (a) in ischaemic heart disease and refractory angina. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(1):3–12.

64. Dahlen CG. Lipoprotein (a) in cardiovascular disease: Review article and viewpoint. *Atherosclerosis*. 1994;108(2):111–126.

65. Luc G, Bard JM, Arveiler D. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the RIME Study. *Atherosclerosis*. 2002;163(2):377–384.

66. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk actors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2783–2792.

67. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein (a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):95–101.

Информация об авторах

Зуева Ирина Борисовна — доктор медицинских наук, руководитель группы когнитивных нарушений ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бараташвили Георгий Григорьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической трансфузиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кривоносов Денис Сергеевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы когнитивных нарушений ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Буч Анна Валентиновна — врач-кардиолог отделения кардиологии № 6 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сидоркевич Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, главный врач станции переливания крови, заведующий НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Irina B. Zueva, MD, Head, Group of Cognitive Impairment, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Georgiy G. Baratashvili, PhD, Head, Department of Clinical Transfusiology, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Denis S. Krivonosov, PhD, Researcher, Group of Cognitive Impairment, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Anna V. Buch, Cardiologist, Department of Cardiology № 6, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Sergey V. Sidorkevich, MD, Head Physician, Station of Blood Transfusion, Head, Research Laboratory of Transfusion and Efferent Therapy, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной и стабильной артериальной гипертензии у лиц молодой возрастной группы

Н. П. Лямина, А. В. Наливаева,
В. Н. Сенчихин, Т. П. Липчанская

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

Контактная информация:

Лямина Надежда Павловна,
ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Россия, 410012.
E-mail: lyana_n@mail.ru

Статья поступила в редакцию
19.04.16 и принята к печати 04.06.16.

Резюме

Цель исследования — изучить выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной артериальной гипертензии (МАГ) и стабильной артериальной гипертензии (АГ) у лиц молодой возрастной группы (студентов медицинского университета). **Материалы и методы.** Проведено сплошное скринирующее исследование 423 молодых лиц мужского и женского пола в возрасте от 20 до 27 лет, средний возраст — 22 года, из которых 59 % составляли женщины и 41 % — мужчины. Все лица прошли общеклиническое обследование: физикальный осмотр — оценку роста, массы тела, индекса массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), анкетирование по выявлению и оценке поведенческих факторов риска, данных жалоб и анамнеза; лабораторно-инструментальный скрининг: определение тощакового уровня креатинина, липидный спектр (уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности), тест с 30-секундной задержкой дыхания, электрокардиографию в 12 стандартных отведениях. Суточное мониторирование артериального давления (АД) и доплерэхокардиографическое исследование проводились у лиц со стабильной и маскированной формами АГ. **Результаты.** МАГ выявлялась в 12,3 % случаев, стабильная АГ — в 9 %; 78,7 % составили нормотензивные лица. При оценке антропометрических показателей избыточная масса тела — ИМТ 28,4 (27,4; 29,7) кг/м² — определялась у лиц со стабильной АГ. У лиц с МАГ определялась тенденция к большему значению ОТ и ОБ: 77,2 (65,1; 82) и 98 (93,2; 104) см соответственно. Анализ уровней офисного АД указывал на более высокое офисное систолическое артериальное давление у лиц с МАГ (120 (110; 130) мм рт. ст.) по сравнению с нормотензивными лицами — 108,5 (100; 118) мм рт. ст., но более низкие по сравнению с лицами со стабильной АГ — 139 (132,3; 140) мм рт. ст. Наследственная отягощенность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям определялась у всех лиц с МАГ (100 %), а также у 50 % лиц со стабильной АГ и у 56 % нормотензивных лиц. Наиболее высокая распространенность поведенческих факторов риска определялась у лиц с МАГ по сравнению с лицами со стабильной АГ нормальным уровнем АД. **Выводы.** Лица с МАГ и стабильной АГ имеют превалирующие показатели по поведенческим особенностям и факторам риска развития АГ, формирующим фенотипическое про-

явление данного заболевания. Развитие у лиц молодого возраста МАГ и стабильной АГ ассоциировано с выраженностью кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска.

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, факторы риска развития артериальной гипертензии, лица молодого возраста, тест с 30-секундной задержкой дыхания

Для цитирования: Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. Выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной и стабильной артериальной гипертензии у лиц молодой возрастной группы. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):244–252. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-244-252.

Intensity of cardiovascular and behavioral risk factors in masked and stable arterial hypertension in young subjects

N. P. Lyamina, A. V. Nalivaeva,
V. N. Senchikhin, T. P. Lipchanskaya

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

Corresponding author:

Nadezda P. Lyamina,
Saratov State Medical University named
after V. I. Razumovskiy, 112 Bolshaya
Kazachya street, Saratov, 410012 Russia.
E-mail: lyana_n@mail.ru

Received 19 April 2016;
accepted 4 June 2016.

Abstract

Objective. To study the intensity of cardiovascular behavioral and other risk factors of masked arterial hypertension (MHTN) and stable arterial hypertension (SHTN) in young subjects (students of medical university). **Design and methods.** A full-design screening study included 423 young men and women aged 20–27, mean age 22, 59% were women and 41% — men. All subjects underwent clinical examination: physical examination — height, weight, body mass index (BMI), waist and hip circumferences, questionnaires to assess behavioral risk factors and history of the complaints; laboratory and instrumental screening: fasting serum creatinine, lipid profile (total cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins, low density lipoproteins), 30-second breath-hold test, standard 12-lead electrocardiography (ECG); echocardiography and 24-hour blood pressure monitoring in HTN subjects (with MHTN and SHTN). **Results.** MHTN was detected in 12,3% subjects, SHTN — in 9%; 78,7% were normotensives. Subjects with SHTN were overweight — BMI 28,4 (27,4; 29,7) kg/m². In MHTN subjects, waist and circumferences tended to increase: 77,2 (65,1; 82) and 98 (93,2; 104) cm, respectively. MHTN patients demonstrated higher office systolic blood pressure as compared to normotensives: 120 (110; 130) versus 108,5 (100; 118) mm Hg. However, they had lower BP compared to subjects with SHTN — 139 (132,3; 140) mm Hg. Family history of early cardiovascular diseases was detected in all MHTN patients (100%), as well as in 50% SHTN individuals and in 56% normotensives. The highest prevalence of behavioral risk factors was found in a group of subjects with MHTN, as compared to those with SHTN and normotensives. **Conclusions.** Subjects with MHTN and SHTN have prevalent indicators of behavioral and other risk factors for HTN, which form its phenotype. The development of MHTN and SHTN in young subjects is associated with the severity of clinical, genetic and behavioral risk factors.

Key words: masked arterial hypertension, risk factors for hypertension, young subjects, 30-second breath-hold test

For citation: Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Intensity of cardiovascular and behavioral risk factors in masked and stable arterial hypertension in young subjects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(3):244–252. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-244-252.

Введение

Современная позиция медицины в обществе и государстве в целом, заключающаяся в переходе от реактивной медицины к так называемой «4 Р»-медицине — предиктивной (предсказательной), профилактической (превентивной), персонализированной, партисипативной (при участии пациента), нацелена на более широкое внедрение в практику профилактических мероприятий по предупреждению болезней, выявлению пациентов с преคลินิกскими стадиями заболеваний и лиц с факторами риска (ФР) [1]. Данное направление по развитию служб медицинской профилактики и совершенствованию мер борьбы с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в настоящее время является наиболее востребованным и актуальным в силу высокой распространенности ХНИЗ в популяции, смертности от данной патологии и экономическим ущербом для общества.

Кардиоваскулярная патология (болезни сердечного континуума) в структуре неинфекционных заболеваний по-прежнему продолжает занимать лидирующие позиции. Обращают на себя внимание наиболее высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), достигающие 17,5 миллионов человек ежегодно, согласно данным Всемирной организации здравоохранения за 2015 год [2, 3]. Акцентирующим фактом является также влияние и повсеместная распространенность поведенческих факторов риска (ФР) на смертность: в 2010 году около 1,7 миллиона ежегодных случаев смерти от ССЗ связывались с чрезмерным потреблением соли [4], а 6 миллионов случаев ежегодной смерти — с активным и пассивным курением [5].

Одной из наиболее распространенных форм патологии сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ), достигающая в популяции 43,4% среди лиц мужского и женского пола средней возрастной группы согласно данным исследования ЭССЕ-РФ 2012–2014 гг. [6].

Молодых людей до недавнего времени по всем канонам медицины относили исключительно к группе низкого кардиоваскулярного риска. Однако в структуре населения в последние десятилетия стали обращать на себя пристальное внимание лица молодой возрастной группы и зачастую клинически и социально значимая выявляемость среди них АГ — в частности, маскированной формы АГ (МАГ), распространенность которой достигает 17% [7–8]. Неожиданно высокие показатели заставили медицинское общество по-новому взглянуть на проблему. Томас Пикеринг и ряд его последователей не раз акцентировали свое внимание на МАГ в силу

более частого поражения органов-мишеней и более высокого сердечно-сосудистого риска при данной форме патологии у лиц молодого возраста по сравнению с манифестной АГ [7–10]. Ряд авторов, сконцентрировав свое внимание на причине роста скрытой АГ и ранних ее осложнений среди молодых лиц, связали последнюю преимущественно с динамично меняющимися привычками и особенностями образа и стиля жизни современной молодежи, пищевыми пристрастиями [7–10].

Если вернуться к современным позициям «4 Р»-медицины [1], то, в соответствии со сложившейся эпидемиологической обстановкой по ХНИЗ и, в частности, по кардиоваскулярной патологии с преобладанием одной из ее форм — АГ, наиболее перспективным направлением в решении комплекса превентивных, предиктивных и лечебных задач является внедрение в практику профилактических обследований и разработки алгоритмов прогностической оценки предрасположенности к данной патологии.

Цель исследования — изучить выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска МАГ и стабильной АГ у лиц молодой возрастной группы (студентов медицинского университета).

Материалы и методы

Проведено сплошное скринирующее исследование 423 молодых лиц мужского и женского пола в возрасте от 20 до 27 лет (средний возраст — 22 года), из которых 59% составляли женщины и 41% — мужчины. Все обследуемые лица являлись студентами старших курсов медицинского университета, знающими и информированными о нозологических формах ССЗ, о провоцирующих ФР, а также о профилактических мероприятиях по данным заболеваниям.

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института кардиологии ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России города Саратова и было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. У всех лиц было получено письменное информированное согласие.

В исследование не включались: лица с верифицированной сопутствующей патологией, сахарным диабетом, врожденными особенностями развития, спортсмены, беременные, женщины, проходящие гормональную терапию и принимающие пероральные контрацептивы, а также лица с изолированной офисной АГ (гипертензией «белого халата»).

Включенные в исследование лица накануне оповещались о предстоящем комплексе обследований и получали индивидуальные рекомендации о поведении в течение всего времени до обследования. Всем рекомендовалось на протяжении 72 часов до проведения обследования воздерживаться от приема алкоголя и, по возможности, лекарственных препаратов, кроме приема препаратов экстренной помощи, а также от интенсивных физических нагрузок, курения и употребления стимулирующих, тонизирующих напитков и других факторов, способствующих повышению артериального давления (АД), как минимум за 2 часа в день проведения обследования.

Все лица прошли общеклиническое обследование, которое включало физикальный осмотр с определением основных антропометрических показателей — рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), анкетирование по выявлению и оценке кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска, данных жалоб и анамнеза. В лабораторно-инструментальный скрининг у всех лиц входило определение уровня креатинина, липидного спектра (уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности), электрокардиография в 12 стандартных отведениях. Суточное мониторирование артериального давления и доплероэхокардиографическое исследование проводилось у лиц со стабильной и маскированной формами АГ.

Определение офисного уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) аускультативным методом согласно Европейским Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013 года было выполнено всем включенным в исследование лицам [11]. Диагноз стабильной АГ выставлялся согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 года [11].

У лиц, не имеющих в анамнезе указаний на повышение АД с показателями офисного АД < 140/90 мм рт. ст., был выполнен тест с добровольной 30-секундной задержкой дыхания и СМАД для выявления МАГ [12–14]. Согласно методике проведения пробы, а также ранее выполненного оповещения обследуемых об определенных ограничениях для большей достоверности пробы, пациенты за 72 часа до начала обследования не принимали лекарственных препаратов, за 2 часа не принимали тонизирующих, стимулирующих напитков и воздерживались от интенсивных физических нагрузок, курения и других факторов, способствующих повышению АД, а непосредственно перед тестом от-

дыхали на протяжении 30 минут в положении сидя. Тест с задержкой дыхания проводился согласно принятой методике: [12–14] проводилось исходное определение офисного АД не менее двух раз в положении сидя, затем выполнялась 30-секундная задержка дыхания с помощью носового зажима (с предупреждением не делать глубокий вдох перед задержкой дыхания). Результат теста с добровольной 30-секундной задержкой дыхания считался положительным при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и отрицательным — при значении АД < 140/90 мм рт. ст.

После выполнения теста с задержкой дыхания всем обследуемым лицам (при положительном и отрицательном результате пробы) через сутки проводилось 24-часовое СМАД в амбулаторных условиях для верификации, подтверждения/исключения диагноза АГ. СМАД выполнялось при соблюдении обследуемыми их обычной повседневной активности. В процессе мониторинга уровень АД регистрировался с 15-минутными интервалами во время дня и с 30-минутными интервалами в ночное время суток. По выполнению исследования анализировались следующие показатели: среднее значение АД и вариабельность АД за сутки, среднее значение САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также среднее значение вариабельности САД и ДАД в соответствующий период суток. АГ диагностировалась согласно общепринятым критериям — при среднем дневном САД ≥ 135 мм рт. ст., или среднем дневном ДАД ≥ 85 мм рт. ст., или среднем ночном САД ≥ 120 мм рт. ст., или среднем ночном ДАД ≥ 70 мм рт. ст. [11].

Диагноз МАГ ставился на основании существующих критериев Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013 года: сочетания у пациента нормальных значений офисного АД (< 140/90 мм рт. ст.) и повышенных значений АД по результатам СМАД [11], а также положительного теста с задержкой дыхания [12–14].

Важно отметить, что у всех обследуемых лиц с положительным результатом теста с 30-секундной задержкой дыхания были зарегистрированы повышенные показатели СМАД — среднеедневное САД ≥ 135 мм рт. ст., или среднеедневное ДАД ≥ 85 мм рт. ст., или среднечасовое САД ≥ 120 мм рт. ст., или среднечасовое ДАД ≥ 70 мм рт. ст.

Статистический анализ проводился с помощью пакетов «Statistica 7.0», «Microsoft Office Excel Professional+ 2010». Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова, средние значения количественных признаков представлены в виде медианы и квартильного разброса. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием Н критерия

Краскела-Уоллиса, рангового анализа ANOVA и медианного теста.

Результаты и обсуждение

Из включенных в исследование лиц (423 человека) количество молодых женщин, участвующих в исследовании, немного превысило количество мужчин и составило соответственно 59 и 41 %. Средний возраст обследуемых мужского и женского пола не отличался и составлял в обеих группах по медиане с поквартильным разбросом 22 (21; 22) года.

Внутригрупповое распределение лиц согласно уровню АД и наличию/отсутствию различных форм АГ (маскированной и стабильной) было следующим: МАГ выявлялась в 12,3 % случаев, стабильная АГ — в 9 %, а 78,7 % составили лица с нормальным уровнем АД. Различий по возрасту между пациентами в группах не было. Полученная нами выявляемость МАГ среди лиц молодого возраста была сопоставима с данными ряда авторов [7–14], хотя в обследуемую популяцию вошли студенты старших курсов медицинского университета, которые уже проинформированы как о факторах риска ССЗ, так и формах АГ. Mancía G. с соавторами (2009)

на выборке из 2051 человек диагностировали МАГ у 8,9 %, а в проекте PAMELA (3200 человек) МАГ определялась у 9 % обследуемых [10].

Различий по возрасту между пациентами в группах не было.

При оценке антропометрических показателей избыточная масса тела определена только у лиц со стабильной АГ, ИМТ которых составил 28,4 (27,4; 29,7) кг/м² ($p = 0,0092$) (табл. 1). У лиц с МАГ и нормотензивных лиц признаков метаболического синдрома и ожирения выявлено не было, однако определялась тенденция к большему значению ОТ и ОБ у лиц с МАГ: ОТ = 77,2 (65,1; 82) см, ОБ = 98 (93,2; 104) см (табл. 1). В проведенном в 2009 году исследовании Mancía G. с коллегами также отмечают более выраженные нарушения метаболического профиля среди лиц со скрытой формой АГ по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД [10].

Клинически важным фактом явился анализ офисного АД, показавший существенно более высокие уровни офисного САД у лиц с МАГ по сравнению с нормотензивными лицами ($p = 0,0180$), но при этом более низкие значения по сравнению с лицами со стабильной АГ (табл. 2). Кроме того,

Таблица 1

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДУЕМЫХ

Параметры	Лица с нормальным уровнем АД	Лица с МАГ	Лица со стабильной АГ	Уровень p
Возраст, годы	22 (21; 22)	22 (21; 22)	21,5 (20,8; 22,3)	0,4558
Вес, кг	61 (50; 74,25)	62 (51; 75,8)	89 (87,9; 92,25)	0,0072
ИМТ, кг/м ²	20,4 (19,0; 24,3)	20,7 (19,2; 23)	28,4 (27,4; 29,7)	0,0092
ОТ, см	73,5 (64,8; 77,5)	77,2 (65,1; 82)	97 (95,88; 99)	0,0041
ОБ, см	95,5 (90; 101)	98 (93,2; 104)	111 (105,5; 116,3)	0,0217

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер. Результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25–75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Краскела-Уоллиса, ранговый анализ ANOVA.

Таблица 2

ОФИСНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметры	Лица с нормальным уровнем АД	Лица с МАГ	Лица со стабильной АГ	Уровень p
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	108,5 (100; 118)	120 (110; 130)	139 (132,3; 140)	0,0180
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (61,5; 71,25)	79 (78; 80)	85 (78; 90)	0,0059
ЧСС, уд/мин	66 (62; 70)	74 (66; 86)	76 (70; 83)	0,0333

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. Результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25–75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Краскела-Уоллиса, ранговый анализ ANOVA.

была отмечена четкая тенденция к более высоким значениям ДАД и частоте сердечных сокращений (ЧСС) у лиц с МАГ по сравнению с нормотензивными лицами, но ниже, чем у лиц со стабильной АГ ударов в минуту. Однако различия по этим показателям не достигали статистической значимости (табл. 2).

Ряд исследователей, изучающих офисное АД у лиц с МАГ, констатировал диапазон АД у данной категории пациентов от «нормального АД» до «высокого нормального АД» [7–10].

При исследовании показателей липидного профиля у всех трех групп обследуемых молодых лиц дислипидемии и снижения скорости клубочковой фильтрации не наблюдалось, но отмечались более высокие показатели липидного спектра среди лиц с МАГ и стабильной АГ по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД, однако различия не достигали статистической значимости. Содержание такой атерогенной фракции холестерина, как липопротеины низкой плотности, было выше у лиц со стабильной АГ и у лиц с МАГ, но ниже, чем у нормотензивных лиц: 2,17 (1,85; 2,34); 2,3 (1,99; 2,85) и 2,1 (1,8; 2,32) ммоль/л соответственно (табл. 3). Следует отметить, что при гендерном анализе показателей липидограммы несколько выше (но статистически незначимо) значения были у лиц мужского пола с МАГ, по сравнению с лицами женского пола с МАГ. Тенденцию к более высоким показателям липидограммы среди лиц с МАГ и с явной АГ отмечали также в исследованиях авторы Mancica G. и Ohkubo T. [8, 10].

При проведении анкетирования по наследственной отягощенности по ССЗ (согласно критериям Европейских Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013 года) учитывался факт семейного анамнеза ранних кардиоваскулярных заболеваний у родственников мужского пола в возрасте моложе 55 лет и женского — моложе 65 лет [11].

Отмечено наличие анамнеза развития ранних ССЗ у родителей обследуемых лиц и, в частности, у лиц с МАГ. При заполнении анкеты-опросника наследственную отягощенность по ранним ССЗ, в частности, по АГ отметили все лица с МАГ (100%), а также каждый второй со стабильной АГ, и 56% обследованных с нормальным уровнем АД.

Особую роль в патогенетической основе и формировании предрасположенности к АГ играют поведенческие факторы риска и особенности образа жизни [4–6], что и определило их выраженность в обследуемых группах (табл. 4).

Оценка отношения к курению (ранний возраст начала курения) позволила сделать вывод, что половина всех лиц молодого возраста с МАГ (50%) употребляют табачные изделия с возраста 15–16 лет, что значимо выше такового показателя у лиц со стабильной АГ (в 25% случаев) и в 3,5 раза выше, чем у нормотензивных лиц (14%) (табл. 4). При этом в группе обследуемых с МАГ чаще выявляются курящие студенты среди лиц мужского пола (52% из всех мужчин с МАГ), чем среди лиц женского пола с МАГ (30% из всех женщин с МАГ). Аналогичные показатели по более высокому уровню курения среди пациентов с МАГ, составляющие 35% среди лиц с МАГ и 34,4% среди лиц со стабильной АГ ($p < 0,001$), отмечают T. Pickering и ряд авторов [9]. Однако, Ohkubo T. и коллеги (2005) установили наиболее частое курение среди больных АГ (26%) по сравнению с лицами с МАГ (22%) и нормотензивными лицами (19%) [8].

При анализе пищевых пристрастий у обследуемых, 100% которых были студентами, что, несомненно, приводит к несоблюдению принципов рационального питания и особенностям пищевого поведения, способствующим быстрому развитию метаболических нарушений, выявлен ряд отличий. На вопрос о досаливании уже приготовленной пищи, не сомневаясь, положительно ответили как 50% всех лиц с МАГ, так и 50% лиц со стабильной

Таблица 3

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Параметры	Лица с нормальным уровнем АД	Лица с МАГ	Лица со стабильной АГ	Уровень р
ОХ, ммоль/л	4 (3,6; 4,3)	4,1 (3,71; 4,54)	4,15 (3,85; 4,65)	0,6919
ТГ, ммоль/л	1,095 (0,89; 1,3)	1,04 (0,9; 2,15)	1,02 (0,9; 1,11)	0,1805
ЛПВП, ммоль/л	1,35 (1,3; 1,5)	1,25 (0,96; 1,42)	1,24 (1,22; 1,27)	0,0806
ЛПНП, ммоль/л	2,1 (1,8; 2,32)	2,17 (1,85; 2,34)	2,3 (1,99; 2,85)	0,6109
Креатинин, мкмоль/л	78,5 (70,5; 84)	75,3 (73; 82)	71,5 (70,75; 74,5)	0,2191

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности. Результаты представлены в виде медианы, квартильного разброса [25–75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Краскела-Уоллиса, ранговый анализ ANOVA.

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА,
ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЛИЦ**

Факторы риска	Лица с нормальным уровнем АД	МАГ	Стабильная АГ
Ранний возраст начала курения, %	14	50	25
Досаливание уже приготовленной пищи, %	25	50	50
Более частое употребление колбасных изделий и консервантов с повышенным содержанием соли (1 раз в день или 2 раза в неделю), %	18	54	59
Частое употребление крепких алкогольных напитков (до 2–3 раз в неделю), %	7	10	21
Время ночного сна, часы	7	6	3,8

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия. Результаты представлены в виде абсолютного числа (процент от общего числа).

АГ. Более половины обследуемых с МАГ (54 %) и со стабильной АГ (59 %), по сравнению с нормотензивными лицами (18 %), в свой рацион практически ежедневно добавляли колбасные изделия и консервы, которые, как известно, являются дополнительными источниками соли и влияют на ряд патогенетических механизмов в формировании АГ. Также следует отметить, что среди обследуемых студентов с МАГ нарушение диетического рациона одинаково часто встречалось как среди юношей, так и среди девушек (табл. 4). Позиция избыточного потребления соли как в чистом, так и в скрытом виде (колбасы, консервы) при развитии скрытой формы АГ не раз обсуждалась и доказывалась в современном медицинском сообществе, что нашло отражение и в одном из последних исследований Michikawa T. и соавторов (2009), которые отметили, что в семьях, где готовят пищу женщины с приобретенным измененным порогом чувствительности к соли (то есть пересаливают), мужчины чаще страдают как скрытой, так и стабильной формами АГ [15].

Такой поведенческий фактор риска, как употребление крепких алкогольных напитков с кратностью до 2–3 раз в неделю (запускающий симпатоадреналовый каскад АГ) в 2 раза чаще определялся у обследуемых лиц со стабильной АГ (в 21 % случаев), по сравнению с лицами с МАГ (в 10 % случаев), и в 3 раза чаще по сравнению с нормотензивными лицами (в 7 % случаев) (табл. 4).

Также выявлялся дополнительный фактор риска в виде недостаточной часовой продолжительности ночного сна, обусловленный прежде всего рабочими часами в ночное время и ночными дежурствами. Продолжительность сна была в 1,5 раза меньше у студентов со стабильной АГ (3,8 часа) по сравнению с лицами с МАГ (6 часов) и в 2 раза меньше по сравнению с нормотензивными лицами (табл. 4).

Все обследуемые молодые лица были достаточно физически активны, но выявлены межгрупповые отличия по интенсивности физических нагрузок. Выявлено, что лица с МАГ чаще (более чем в половине случаев) по сравнению с нормотензивными лицами (23 %) испытывали низкие физические нагрузки (53 %), как и лица со стабильной АГ (55 %). При этом уровень физических нагрузок средней интенсивности у всех обследуемых был сопоставим с небольшим преобладанием показателя у лиц с нормальным уровнем АД (52 %) по сравнению с лицами с МАГ (41 %) и стабильной АГ (40 %). Обследуемые с МАГ (6 %) и стабильной АГ (5 %) реже всех занимались интенсивными физическими нагрузками.

Выводы

У лиц молодой возрастной группы (студентов медицинского университета) с МАГ и стабильной АГ определяются в различной степени выраженности как кардиоваскулярные, так и поведенческие факторы риска, способствующие, в свою очередь, более раннему формированию в молодом возрасте АГ с различными клиническими проявлениями.

У молодых лиц с диагностированной стабильной АГ выявлена избыточная масса тела в отличие от студентов с МАГ и лиц с нормальным уровнем АД.

При МАГ у молодых лиц чаще выявлялась наследственная отягощенность по раннему возникновению ССЗ; также при гендерном анализе в мужской популяции отмечен ранний возраст начала курения по сравнению с лицами со стабильной АГ и нормальными показателями АД.

Пациенты со стабильной АГ чаще нарушали образ жизни: у них чаще отмечалась недостаточная продолжительность ночного сна — 3,8 часов,

обусловленная рабочими часами в ночное время суток. Кроме того, молодые лица со стабильной АГ в 2–3 раза чаще, чем лица с МАГ и нормальным уровнем АД, употребляли крепкие алкогольные напитки.

Несоблюдение принципов рационального питания, диетические погрешности определялись у половины всех лиц молодого возраста с МАГ и стабильной АГ, которые характеризовались ежедневным потреблением колбасных изделий и консервов, являющихся дополнительными источниками соли, участие которой не исключается в патогенетических механизмах формирования АГ.

Учитывая высокую выявляемость различных форм АГ, распространенность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска среди молодых лиц, в том числе у студентов медицинского университета, необходимо широкое внедрение профилактических мероприятий, основанных на использовании предиктивных, персонализированных, партисипативных подходов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Спонсирование исследования / Financial support

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы государственного задания Министерством здравоохранения Российской Федерации: «Разработка инновационных методов диагностики социально-значимых сердечно-сосудистых заболеваний на ранних стадиях досимптомных и маскированных форм артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности». / The study was carried out within the governmental program of the Ministry of Health Care of Russian Federation «The development of the innovation diagnostic methods of cardiovascular diseases with social burden at early latent stages of arterial hypertension and chronic heart failure».

Список литературы / References

1. Golubnitschaya O, Costigliola V, EPMA. General report and recommendations in predictive, preventive and personalized medicine 2012: White Paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine. The EPMA J. 2012;3:14. doi: 10.1186/1878-5085-3-14
2. Неинфекционные заболевания. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Информационный бюллетень № 355. Январь 2015 г. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/#> (дата обращения: 25.03.2016 г.) [Non-infectious diseases. Web site of World Health Organization. Bulletin № 355. Jan 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/#> [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/#>. (date of access — 25.03.2016). In Russian].

who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/# [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/#>. (date of access — 25.03.2016). In Russian].

3. Каминский И. П., Огородова Л. М., Патрушев М. В., Чулок А. А. Медицина будущего: возможности для прорыва сквозь призму технологического прогноза. Форсайт. 2013;7(1):14–27. [Kaminskiy IP, Ogorodova LM, Patrushev MV, Chulok AA. Medicine of the future: possibilities for the breakthrough in the prism of technological forecasting. Foresight. 2013;7(1):14–27. In Russian].

4. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE et al. Global burden of diseases nutrition and chronic diseases expert group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2014;371(7):624–34. doi:10.1056/NEJMoa1304127

5. Табак. Сайт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Информационный бюллетень. № 339. Май 2015 г. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/> (дата обращения: 25.03.2016 г.) [Tabacco. Web-site of World Health Organization. Bulletin № 339. May 2015. [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/>. (date of access — 25.03.2016). In Russian].

6. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;54(10):4–12. [Chazova IE, Zhernakova JuV, Oshhepkova EV, Shal'nova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in Russian population of patients with arterial hypertension. Kardiologiya. 2014;54(10):4–12. In Russian].

7. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(11):2193–2198.

8. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J et al. Prognosis of «masked» hypertension and «white-coat» hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):508–515.

9. Pickering T, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. J Hypertens Res. 2007;30(6):479–488. doi:10.1291/hypres.30.479

10. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. J Hypertens. 2009;54(2):226–232. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA

11. 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. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

12. Лямина Н. П., Лямина С. В., Сенчихин В. Н., Додина К. А. Функциональная проба для выявления латентной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Кардиология. 2011;51(4):28–30. [Lyamina NP, Lyamina SV, Senchikhin VN, Dodina KA. Functional test on latent arterial hypertension detection in young adults. Kardiologiya. 2011;51(4):28–30. In Russian].

13. Лямина Н. П., Смит М. Л., Наливаева А. В., Лямина С. В., Манухина Е. В., Сенчихин В. Н. и др. Прогностическая ценность теста 30-секундной задержки дыхания в диагностике маскированной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Фарматека. 2015;9:63–67. [Lyamina NP, Smit ML, Nalivaeva AV, Lyamina SV, Manuhina EV, Senchikhin VN et al. Prognostic value of 30-sec breath hold test in diagnostics of masked

arterial hypertension in young adults. *Farmateka*. 2015;9:63–67. In Russian].

14. Lyamina NP, Smith ML, Lyamina SV, Manukhina EB, Senchikhin VN, Pacchia CF et al. Pressor response to 30-s breathhold: a predictor of masked hypertension. *J Blood Press*. 2012;21(6):372–376. doi: 10.3109/08037051.2012.694213

15. Michikawa T, Nishiwaki Y, Okamura T, Asakura K, Nakano M, Takebayashi T. The taste of salt measured by a simple test and blood pressure in Japanese women and men. *Hypertens Res*. 2009;32(5):399–403. doi: 10.1038/hr.2009.31.

Информация об авторах

Лямина Надежда Павловна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по науке научно-исследовательского института кардиологии ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Наливаева Анна Валерьевна — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Сенчихин Валерий Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии научно-исследовательского института кардиологии ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Липчанская Татьяна Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии научно-исследовательского института кардиологии ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Author information

Nadezda P. Lyamina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of the Therapy, Department of General Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Vice-director for Science, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy;

Anna V. Nalivaeva, MD, PhD Student, Department of Therapy, Department of General Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy;

Valeriy N. Senchikhin, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy;

Tatyana P. Lipchanskaya, MD, PhD, Researcher, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy.

Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии

О. С. Павлова¹, С. Э. Огурцова², Т. В. Горбат¹,
М. М. Ливенцева¹, В. Ю. Афонин²,
В. И. Малюгин³, А. Г. Мрочек¹

¹ Республиканский научно-практический центр
«Кардиология», Минск, Беларусь

² Институт биоорганической химии Национальной академии
наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный университет,
Минск, Беларусь

Контактная информация:

Павлова Ольга Степановна,
Республиканский научно-практический
центр «Кардиология», ул. Люксембург,
д. 110, Минск, Республика Беларусь,
220036.

Тел.: +(37517)227-12-06.

E-mail: ol_skorochod@yahoo.com

*Статья поступила в редакцию
03.06.16 и принята к печати 07.07.16.*

Резюме

Цель исследования — провести анализ полигенных ассоциаций полиморфизма M235 T гена ангиотензиногена (AGT), I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), C3123A гена рецепторов 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2) и C344T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с вероятностью наличия эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** Обследовано 532 неродственных индивидуума, постоянно проживающих на территории Беларуси и представляющих этнически гомогенную группу, из них 356 пациентов с АГ и 176 здоровых лиц. Проведены оценка клинических данных и молекулярно-генетическое обследование полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Поиск и анализ полигенных ассоциаций производился с использованием программного обеспечения APSampler. **Результаты.** Получены данные о наличии взаимосвязи сочетанного носительства T аллеля (M235 T) гена AGT и T аллеля (C344T) гена CYP11B2 с вероятностью наличия АГ у женщин в возрасте до 45 лет: отношение шансов (ОШ) = 4,15; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,90–9,07; $p = 0,004$. Полигенные ассоциации, характерные для нормотензивных лиц, включали: I аллель (I/D) гена ACE и CC генотип (C3123A) гена AGTR2 (ОШ = 0,58; 95 % ДИ = 0,49–0,68; $p = 0,03$); I аллель (I/D) гена ACE и MM генотип (M235 T) гена AGT у женщин до 45 лет (ОШ = 0,09; 95 % ДИ = 0,01–0,63; $p = 0,005$); M аллель (M235 T) гена AGT и CC генотип (C3123A) гена AGTR2 в группе старше 45 лет (ОШ = 0,55; 95 % ДИ = 0,47–0,64; $p = 0,03$). **Выводы.** При индивидуальном анализе не было найдено отличий в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов РААС в группах пациентов с АГ и здоровых лиц. Обнаружены полигенные сочетания полиморфизма генов РААС, частота встречаемости которых значительно различалась в группах пациентов и контроля, что свидетельствует о преимуществах изучения влияния сочетаний генотипов и/или аллелей различных полиморфных локусов на риск развития эссенциальной АГ перед анализом ассоциаций с заболеванием каждого локуса в отдельности.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ген ангиотензиногена, ген ангиотензинпревращающего фермента, ген рецепторов 2-го типа к ангиотензину II, ген альдостеронсинтазы

Для цитирования: Павлова О. С., Огурцова С. Э., Горбат Т. В., Ливенцева М. М., Афонин В. Ю., Малугин В. И., Мрочек А. Г. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):253–262. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262.

Polygenic association of the renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension

O. S. Pavlova¹, S. E. Ogurtsova², T. V. Gorbat¹,
M. M. Liventseva¹, V. Yu. Afonin²,
V. I. Malugin³, A. G. Mrochek¹

Corresponding author:

Olga S. Pavlova,
Republican Scientific and Practical Centre
«Cardiology», 110 Luxemburg street,
Minsk, 220036 Belarus.
Phone: +(37517)227–12–06.
E-mail: ol_skorochod@yahoo.com

¹ Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»,
Minsk, Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy
of Sciences Republic of Belarus, Minsk, Belarus

³ Belarussian State University, Minsk, Belarus

Received 3 June 2016;
accepted 7 July 2016.

Abstract

Objective. To determine the polygenic association of polymorphisms of M235T angiotensinogen (AGT) gene, I/D angiotensin-converting enzyme (ACE) gene, C3123A of angiotensin II type 2 receptor gene (AGTR2), C344T aldosterone synthase gene (CYP11B2) with essential arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** A total of 532 subjects are examined, representing the Belarussian ethnic homogeneous group (356 hypertensive patients and 176 normotensives). Clinical and molecular genetic examinations of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) polymorphisms were performed. The search and analysis of polygenic associations are implemented using APSampler software. **Results.** We found an association of the combined polymorphisms of T allele of gene AGT (M235T) and T allele of gene CYP11B2 (C344T) with essential HTN in women under 45 years (odds ratio, OR = 4,15, 95 % confidence interval, CI = 1,90–9,07; p = 0,004). Polygenic associations among normotensives included: I allele (I/D) ACE gene and CC genotype (C3123A) AGTR₂ gene (OR = 0,58; 95 % CI = 0,49–0,68; p = 0,03); I allele (I/D) ACE genes and MM genotype (M235 T) of AGT gene in women under 45 years (OR = 0,09; 95 % CI = 0,01–0,63; p = 0,005); M allele (M235 T) of AGT gene and CC genotype (C3123A) of AGTR₂ gene in all subjects over 45 years (OR = 0,55; 95 % CI = 0,47–0,64; p = 0,03). **Conclusions.** There was no difference in distribution of the studied alleles and genotypes of RAAS genes in patients with HTN and healthy subjects. At the same time the polygenic combinations of RAAS genetic polymorphisms significantly differ between hypertensive and normotensive subjects. This indicates the advantages of studying the effect of combinations of genotypes and/or alleles of different polymorphic loci on the risk of essential HTN before analyzing the impact of each single locus.

Key words: essential arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, gene angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme gene, angiotensin II type 2 receptor gene, aldosterone synthase gene

For citation: Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbat TV, Liventseva MM, Afonin VYu, Malugin VI, Mrochek AG. Polygenic association of the renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(3):253–262. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262.

Введение

Распространенность первичной, или эссенциальной, артериальной гипертензии (АГ) в мире достаточно велика, и по данным Всемирной организации здравоохранения среди взрослого населения составляет в среднем 22% [1]. Важное медико-социальное значение этого заболевания обусловлено не только высокой распространенностью в общей популяции, но и большим количеством сердечно-сосудистых осложнений, в том числе со смертельным исходом — ежегодно в мире причиной смерти 9,4 миллионов человек является повышенное артериальное давление (АД) [2].

Эссенциальная АГ принадлежит к наиболее многочисленной группе мультифакториальных заболеваний, на развитие которых оказывают влияние как генетические, так и экзогенные факторы. Генетическая предрасположенность к развитию эссенциальной АГ признана одним из доказанных факторов риска развития данного заболевания, при котором потомству передается не болезнь, а признаки, определяющие предрасположенность к ней [3]. Один из наиболее перспективных подходов к оценке генетической предрасположенности к АГ — изучение генов, определяющих функционирование систем, влияющих на развитие и прогрессирование АГ [4]. Для многих генов, задействованных в процессах повышения АД, выявлены генетические полиморфизмы, влияющие на функциональную активность их аллелей. Составляют генетическую детерминацию АГ прежде всего полиморфные гены, кодирующие компоненты основных физиологических нейрогуморальных систем, участвующих в регуляции АД. Наиболее изученными являются гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы, внутриклеточного ионного гомеостаза, регуляции эндотелиальной функции [5]. Патологическая активация РААС является одной из главных причин развития эссенциальной АГ, и гены, кодирующие основные белки и ферменты РААС, рассматриваются как основные гены, ассоциированные с повышением АД и поражением органов-мишеней [6, 7].

При полигенных заболеваниях, таких как эссенциальная АГ, аллельное сочетание генов, значимо влияющее на развитие признака, может возникать в результате суммирования малых подпороговых вкладов аллелей, входящих в сочетание [8]. В основном большинство исследований посвящено изучению влияния известных полиморфизмов отдельных генов-кандидатов, и в меньшей степени присутствуют научные работы по нахождению генетических паттернов, которые могут включать

различные сочетания патологических аллелей или генотипов различных локусов, ассоциированные с АГ. Помимо того, многие исследователи пришли к выводу, что существуют также определенные различия в распределении аллельного полиморфизма генов РААС в зависимости от популяционных и этнических особенностей [9–12]. Таким образом, изучение ген-генных взаимодействий и ассоциаций, характерных для определенных этнических групп при первичной АГ, остается актуальным и недостаточно разработанным научным направлением.

Целью исследования являлись поиск и проведение анализа полигенных ассоциаций полиморфизма M235 T гена ангиотензиногена (AGT), I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (ACE), C3123A гена рецепторов 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2) и C344T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с вероятностью наличия эссенциальной АГ.

Материалы и методы

Обследование было проведено в 5 областных кардиологических центрах Республики Беларусь и в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» в Минске. Выполнение программы исследования было одобрено Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология». В исследование были включены пациенты с эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет и здоровые лица, добровольно согласившиеся принять в нем участие. Критериями исключения являлись вторичная АГ, перенесенные инфаркт миокарда или инсульт, сахарный диабет 1 и 2 типов, морбидное ожирение (индекс массы тела, ИМТ > 40 кг/м²), ревматизм или диффузные болезни соединительной ткани. Группу контроля составили лица с нормальным или оптимальным уровнем АД (АД < 129/84 мм рт. ст.). На основании критериев включения и после получения информированного согласия было отобрано 532 неродственных индивидуума, постоянно проживающих на территории Беларуси и представляющих этнически гомогенную группу, из них 356 пациентов с первичной АГ и 176 здоровых лиц.

У всех участников исследования была проведена оценка клинических и антропометрических данных, генотипирование для определения частот генотипов и аллелей анализируемых генетических полиморфизмов M235 T (AGT), I/D (ACE), C3123A (AGTR2) и C344T (CYP11B2). По результатам клинического осмотра и данным медицинских карт амбулаторных больных проводилось включение пациентов в исследование. Антропометрическое

обследование включало измерение роста, массы тела с определением ИМТ, окружности талии (ОТ). Всем обследуемым проводилось клиническое измерение АД и пульса с использованием стандартных манжет трех размеров, соответствующих окружности плеча, трехкратно с интервалом в 1 минуту, с автоматической оценкой средних значений полученных данных, с помощью сфигмоманометра «WatchBP Office».

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из 8–9 мл цельной венозной крови методом экстракции с помощью набора «NucleoSpin®Blood» (MACHEREY-NAGEL, Германия), согласно прилагаемому протоколу. Генотипирование по изучаемым полиморфным маркерам генов РААС проводили методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) с аллель-специфичными праймерами, синтезированные «Праймтех» (Беларусь) (табл. 1). Полученные фрагменты разделяли в двухпроцентном агарозном геле и идентифицировали с помощью гель-документирующей системы «ChemIDoc™ MP System» (BIO-RAD, США).

Статистический анализ, в том числе отклонения наблюдаемых частот генотипов от теоретически ожидаемого равновесного распределения Харди-Вайнберга, осуществлялся с использованием программы «Statistica 6.0». Результаты статистического анализа клинической характеристики обследуемых групп представлены в виде средних значений $\bar{X}$ и среднего квадратичного (стандартного) отклонения $SD = \bar{X} \pm SD$. Для сравнения групп по распределению аллелей и генотипов использовался непараметрический метод исследования — критерий χ^2 Пирсона. Поиск полигенных ассоциаций для определения генетического паттерна, то есть сочетания

аллелей или генотипов, проводился с использованием программного обеспечения «APSampler», в котором реализован метод Монте-Карло на основе цепей Маркова (Markov Chain Monte-Carlo — MCMC method) с помощью специально адаптированного алгоритма Метрополиса-Хастингса (Metropolis-Hastings algorithm), позволяющего выявить потенциальные комбинации аллелей, положительно или отрицательно ассоциированные с заболеванием [13, 14]. Поиск информативных паттернов производился путем построения цепи Маркова и выбора на каждом шаге набора потенциальных паттернов по схеме алгоритма Метрополиса-Хастингса и осуществлялся, исходя из предположения, что все паттерны независимо друг от друга и одновременно ассоциированы с АГ. Для решения проблемы множественного сравнения использовались поправка Бонферрони и алгоритм контроля FDR (first discovery rate) Бенджамини-Хохберга [15].

Результаты

Средний возраст пациентов с эссенциальной АГ составил $49,0 \pm 11,4$ года (164 женщины и 192 мужчин). Согласно классификации АГ на основании Национальных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у большей части пациентов диагностировалась АГ 2-й степени — 200 человек (56,2%), у 100 человек — АГ 1-й степени (28,1%) и у 56 — АГ 3-й степени (15,7%) [16]. Обследованные пациенты в основном имели высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (риск 3) — 41% и очень высокий риск (риск 4) — 31,7%, реже риск 2—26,4% и риск 1—0,84%. У 76 (21,3%) пациентов была сопутствующая ишемическая болезнь сердца — стенокардия напряжения I или II функцио-

Таблица 1

НОМЕНКЛАТУРА ИССЛЕДУЕМЫХ ЛОКУСОВ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, РАЗМЕРЫ АМПЛИФИЦИРУЕМЫХ ФРАГМЕНТОВ

Ген	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза	Аллели, длина фрагментов (п. н.)
ACE	rs4646994 Alu I/D	F: CCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT R: GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC	I 597 D 319
AGT	rs699 Met235Thr	F: GATGCGCACAAGGTCTCTG R: CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCGC <i>SfaNI</i>	M 303 T 266
CYP11B2	rs1799998 C-344T	F: GAGGAGGAGACCCCATGTGAC R: CCTCCACCCTGTTTCAGCCC <i>HaeIII</i>	C 203+138+126+71 T 274+138+126
AGTR2	rs11091046 C3123A	F: GGATTCAGATTTCTCTTGAA R: GCATAGGAGTATGATTTAATC <i>AluI</i>	C 321 A 214+107

Таблица 2

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Показатель	Пациенты с АГ	Здоровые	p
Возраст, годы	49,0 ± 11,4	43,0 ± 10,5	0,001
Пол, м/ж	192/164	78/98	0,040
САД, мм рт. ст.	141,3 ± 18,9	120,8 ± 8,7	0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,6 ± 12,3	77,0 ± 7,4	0,001
ЧСС, уд/мин	73,7 ± 13,0	72,3 ± 10,6	0,001
ИМТ, кг/м ²	30,0 ± 4,7	25,5 ± 4,2	0,001
ОТ, см	98,1 ± 12,9	86,3 ± 12,4	0,001
Отягощенный анамнез по АГ, n (%)	272 (76,4%)	113 (64,2%)	0,001
Количество курильщиков, n (%)	47 (13,2%)	32 (18,2%)	0,010
Количество человек с ожирением, n (%)	165 (46,3%)	21 (11,9%)	0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; n — количество; p — уровень значимости.

нального класса. Антигипертензивные препараты регулярно принимали 177 (49,7%) пациентов. Сравнительная клиническая характеристика 356 пациентов с АГ и 176 здоровых лиц приведена в таблице 2. Указанные группы значительно отличались по возрасту, полу, отягощенному анамнезу по наличию АГ у родителей, уровню АД, ОТ, ИМТ и наличию ожирения (ИМТ > 30 кг/м²).

Результаты молекулярно-генетического обследования показали, что распределение частот генотипов анализируемых полиморфизмов I/D гена ACE, C344T гена CYP11B2 в группах пациентов и здоровых лиц соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга в отличие от распределения полиморфизма M235 T гена AGT в указанных группах ($\chi^2 = 7,4$; $p < 0,002$ и $\chi^2 = 7,67$; $p < 0,002$ соответственно) и полиморфизма C3123A гена AGTR2 ($\chi^2 = 78,7$; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 31,7$; $p < 0,001$ соответственно). Статистически значимых отличий в распределении аллелей и генотипов изучаемых генетических полиморфизмов генов РААС в группах пациентов и нормотензивных обследуемых не наблюдалось (табл. 3).

С помощью программы APSampler первоначально был проведен анализ комбинаций аллелей и генотипов исследуемых генов РААС в общей выборке участников исследования и с учетом гендерных различий. Далее, поскольку сравниваемые группы пациентов и здоровых лиц отличались по возрасту и полу, были проведены поиски генетических паттернов отдельно в возрастных группах до 45 лет и старше 45 лет, а затем — в зависимости от пола в каждой из этих групп. После вычисления

статистически значимых отличий был получен список наиболее значимых генетических паттернов, характерных для обследованных групп пациентов с АГ и здоровых лиц (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциативной взаимосвязи между сочетанным носительством T аллели (M235 T) гена AGT, T аллели (C344T) гена CYP11B2 и вероятностью наличия эссенциальной АГ у женщин в возрасте до 45 лет. Сочетание I аллеля (I/D) гена ACE и CC генотипа (C3123A) гена AGTR2 было характерно для нормотензивных индивидуумов как в общей группе, так и в возрастной группе старше 45 лет, и в большей степени у мужчин. В группе здоровых женщин до 45 лет наиболее часто встречалось сочетание I аллеля (I/D) гена ACE и MM генотипа (M235 T) гена AGT. Для группы здоровых лиц старше 45 лет генетический паттерн включал сочетание M аллеля (M235 T) гена AGT и CC генотипа (C3123A) гена AGTR2.

Обсуждение

В настоящем исследовании с помощью метода полигенного анализа был проведен поиск ассоциаций ген-генных взаимодействий с заболеванием, что позволило определить наиболее часто встречающийся генетический паттерн — сочетание T-аллеля (M235 T) гена AGT с T-аллелем (C344T) гена CYP11B2 в группе женщин с развившейся эссенциальной АГ в возрасте до 45 лет. В группе нормотензивных лиц в отличие от пациентов с АГ наиболее часто встречались генетические сочетания, включающие аллели и генотипы генов РААС,

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ
УЧАСТКОВ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Генотип/ аллель	Пациенты		Здоровые		χ^2
	п	частота, %	п	частота, %	
AGT M235 T					
MM	89	25	44	25	0,01
MT	199	55,9	103	58,5	0,3
TT	68	19,1	29	16,5	0,5
M	377	52,9	191	54,3	0,2
T	335	47,1	161	45,7	
ACE I/D					
II	88	24,7	45	25,6	0,01
ID	175	49,2	93	52,8	0,6
DD	93	26,1	38	21,6	1,3
I	351	49,3	183	52,0	0,7
D	361	50,7	169	48,0	
CYP11B2 (C344T)					
CC	93	26,1	44	25,0	0,1
CT	166	46,6	86	48,9	0,2
TT	97	27,2	46	26,1	0,1
C	352	49,4	174	49,4	0,01
T	360	50,6	178	50,6	
AGTR2 (C3123A)					
CC	138	38,8	69	39,2	0,01
CA	95	26,7	52	29,5	0,5
AA	123	34,5	55	31,3	0,6
C	371	52,1	190	54,0	0,3
A	341	47,9	162	46,0	

Примечание: п — количество; χ^2 — критерий хи-квадрат Пирсона.

в которых отсутствовали замены нуклеотидов в изучаемых полиморфных участках.

Ген ангиотензиноген кодирует выработку первого белка РААС каскада, в результате которого образуется наиболее активный вазопресорный пептид ангиотензин II. Многочисленные экспериментальные (на трансгенных животных) и клинические исследования на сибсах и методом «случай — контроль» продемонстрировали участие гена AGT в предрасположенности к развитию АГ и преэклампсии [17–21]. При полиморфизме (M235 T) гена AGT происходит аминокислотная замена метионина на треонин в 235 кодоне, и получены доказательства о взаимосвязи повышения уровня ангиотензиногена в плазме у носителей одного или двух патологических T аллелей [22]. По результатам обширного метаанализа с включением 127 исследований и представителей основных трех рас было получено, что относительный риск развития АГ увеличивался при наличии МТ генотипа на 8 % и ТТ-генотипа — на 19 % среди индивидуумов европейской расы и значительно был выше

у лиц азиатского происхождения — на 29 % и 60 % при МТ и ТТ генотипах соответственно [22]. Доказано влияние носительства ТТ генотипа (M235 T) гена AGT на риск развития преэклампсии, который увеличивался на 61 % в сравнении с носительством ММ генотипа и в большей степени у женщин европейского и азиатского происхождения в отличие от афроамериканского [23].

Среди нескольких полиморфизмов гена CYP11B2, являющегося ключевым ферментом синтеза альдостерона, наиболее изученным оказывается C-344T, при котором происходит замена цитозина на тимин в 344-й позиции в его промоторной области. По результатам многоцентрового исследования нескольких этнических популяций наличие ТТ генотипа гена CYP11B2 (C-344T) ассоциировано с увеличением содержания альдостерона в плазме крови на 14 % и повышением уровня систолического/диастолического АД на 3,7 и 2,1 мм рт. ст. соответственно, в отличие от CC генотипа [24]. В опубликованном в 2007 году метаанализе, включающем 11 225 обследуемых,

было выявлено, что у носителей С аллеля наблюдался более низкий риск развития АГ, в среднем на 17% ниже в сравнении с ТТ генотипом [25]. Сравнение суточного ритма АД в зависимости от полиморфизма (С-344Т) гена CYP11B2 было проведено в японском популяционном исследовании среди жителей города Охасамы в возрасте старше 40 лет. Показано, что СС генотип статистически значимо ассоциирован с более низким уровнем АД в ночное время суток [26].

Ассоциация инсерции (I)/делеции (D) полиморфизма гена АПФ (ACE, ID) с концентрацией АПФ в плазме доказана в многочисленных наблюдениях, и по данным метаанализа 46 исследований было получено, что у пациентов с DD генотипом в среднем на 56% повышен уровень АПФ в крови в отличие от носителей II генотипа [27, 28]. В популяционных исследованиях, в частности, в американском Фрамингемском исследовании и японском исследовании Suita, была выявлена ассоциация между ID полиморфизмом гена АПФ и эссенциальной АГ, но только у мужчин [29, 30]. В другом японском исследовании также была доказана взаимосвязь DD генотипа гена ACE с увеличением АД у мужчин, но в возрасте старше 50 лет [31]. В двух проспективных наблюдениях длительностью от 6 до 12 лет

было получено относительное увеличение случаев развития АГ на 23–31% при наличии DD генотипа в сравнении с другими генотипами полиморфизма I/D гена ACE, а в одном исследовании эта взаимосвязь была более тесной в старших возрастных группах (36–45 и 46–55 лет) [32, 33].

Взаимосвязь развития эссенциальной АГ с полиморфизмом С3123А гена рецепторов 2-го типа к ангиотензину II изучена недостаточно, и существует лишь несколько исследований, подтверждающих эту взаимосвязь. Ген рецепторов 2-го типа ангиотензина II (AGTR2) расположен на X хромосоме (q22–23), и несколько наблюдений указывают на взаимосвязь между полиморфизмом С3123А гена AGTR2 и кардиометаболическими заболеваниями [34]. По данным Aoki S. (2005), количество носителей А-аллеля чаще встречалось в группе пациентов с АГ в отличие от группы контроля; в свою очередь, у нормотензивных пациентов его наличие ассоциировано с увеличением случаев инфарктов миокарда [35]. С другой стороны, существуют сведения, что наличие А-аллеля связано с лучшим контролем гликемии и ожирения [36]. В исследовании, посвященном изучению взаимосвязи полиморфизма С3123А гена AGTR2 и сольчувствительности, было показано, что среди здоровых японских мужчин

Таблица 4

**МНОГОЛОКУСНЫЕ ВАРИАНТЫ СОЧЕТАНИЙ АЛЛЕЛЕЙ
И ГЕНОТИПОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Гены (полиморфные локусы)	Сочетание	Здоровые n (%)	Пациенты n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Общая группа: мужчины и женщины					
ACE (I/D) + AGTR2 (C3123A)	I аллель ACE + СС генотип AGTR2	37 (48)	67 (34,9)	0,58 (0,49–0,68)	0,03
Группа до 45 лет: женщины					
AGT (M235 T) + CYP11B2 (C344T)	T аллель AGT + T аллель CYP11B2	27 (49,1)	24 (80,0)	4,15 (1,90–9,07)	0,004
ACE (I/D) + AGT (M235 T)	I аллель ACE + ММ генотип AGT	15 (27,3)	1 (3,3)	0,09 (0,01–0,63)	0,005
Группа после 45 лет: мужчины и женщины					
ACE (I/D) + AGTR2 (C3123A)	I аллель ACE + СС генотип AGTR2	24 (35,3)	50 (20,7)	0,48 (0,41–0,57)	0,01
AGT (M235 T) + AGTR2 (C3123A)	M аллель AGT + СС генотип AGTR2	26 (38,2)	61 (25,4)	0,55 (0,47–0,64)	0,03
Группа после 45 лет: мужчины					
ACE (I/D) + AGTR2 (C3123A)	I аллель ACE + СС генотип AGTR2	13 (54,2)	31 (29)	0,35 (0,28–0,42)	0,02

Примечание: n — количество; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости.

с повышенным потреблением поваренной соли при наличии патологического А-аллеля наблюдались более высокие уровни АД в сравнении с носителями С-аллеля [37].

Проведенное нами исследование было сосредоточено на изучении ген-генных взаимодействий, влияющих на фенотипическое проявление заболевания. К настоящему времени количество исследований по изучению аллельных взаимодействий генов-кандидатов при эссенциальной АГ немногочисленно. Помимо того, по мнению ряда авторов, наблюдающаяся низкая воспроизводимость полученных результатов происходит по причине межэтнических различий и зависит от обследуемой популяции [38].

В генетическом исследовании Ge D. и соавторов (2007) на ди- и монозиготных близнецах также было показано отсутствие значимого эффекта каждого локуса в отдельности на уровень АД в отличие от генетического взаимодействия нескольких локусов [39]. Проведенный анализ полиморфизмов M235T гена ангиотензиногена и A-239T гена АПФ показал их незначительное влияние на систолическое АД, вклад каждого из которых составлял около 1 % от общей дисперсии систолического АД в покое и во время стресса у молодых нормотензивных лиц. При построении мультилокусных моделей, включающих эти полиморфизмы, установлено значительно большее влияние на уровень систолического АД, составившее 2,5 % и 7,3 % от общей дисперсии для систолического АД в покое и при стрессе соответственно.

В проспективном наблюдении за здоровыми лицами в течение 9 лет было продемонстрировано преимущество изучения совместного вклада нескольких полиморфных локусов генов-кандидатов на развитие АГ [33]. Носительство гомозиготного DD генотипа гена ACE (I/D) в сравнении с другими генотипами (II/ID) ассоциировано с увеличением относительного риска АГ на 31 %, а в сочетании с Trp аллелем гена альфа-аддуцина (ADD, Gly460Trp) — на 59 % или с CC генотипом гена CYP11B2 (C344T) — на 122 %. При наличии сочетания всех трех генотипов и аллелей вышеуказанных генетических полиморфизмов у первоначально нормотензивных участников исследования относительный риск манифестации заболевания увеличивался на 252 % ($p = 0,001$).

В сравнительном китайском исследовании, проведенном методом «случай-контроль», по изучению влияния каждого из шести генов-кандидатов при АГ была получена значимая взаимосвязь только одного гена с заболеванием — гена рецептора к натрийуретическому пептиду (NPRC, A-55C),

при носительстве CC генотипа отношение шансов составило 3,78. Однако последующий анализ ген-генного взаимодействия показал, что при наличии вышеуказанного генотипа в присутствии другого патологического генотипа GG гена эндотелина 2 (ET-2, A985G) отношение шансов увеличивалось до 4,67, а при дополнительной комбинации с MT генотипом гена AGT (M235T) и EE генотипом эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS, Glu298Asp) — до 5,3 [40].

Взаимодействие между генами-кандидатами РААС может оказывать влияние на пенетрантность этих генов в отдельности, тем самым увеличивая предрасположенность к развитию АГ и ее осложнений. При проведении анализа генетических факторов, связанных с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе по причине АГ, авторы пришли к выводу, что наибольшее значение оказывают сочетания патологических генотипов генов РААС — ACE (I/D, G2350A), CYP11B2 (C344T) в сравнении с влиянием каждого из них [41].

В результате нашей работы были получены данные о том, что отличий по распределению частот аллелей и генотипов отдельно изучаемых полиморфизмов генов РААС в группах пациентов с АГ и здоровых лиц не наблюдалось. Однако при поиске полигенных ассоциаций были найдены значимо отличающиеся генетические паттерны, характерные для каждой из групп.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали, что изучение комбинаций различных генетических локусов при эссенциальной АГ более актуально в отличие от проведения ассоциативного анализа с заболеванием каждого локуса в отдельности.

Выводы

1. Сочетанное носительство Т-аллеля полиморфизма M235 Т гена ангиотензиногена и Т-аллеля полиморфизма C344Т гена альдостеронсинтазы ассоциировано с эссенциальной АГ у женщин в возрасте до 45 лет.

2. Получены протективные генетические паттерны, снижающие вероятность развития эссенциальной АГ: I аллель полиморфизма I/D гена АПФ с CC генотипом полиморфизма C3123A гена рецепторов 2-го типа к ангиотензину II; I аллель полиморфизма I/D гена АПФ с MM генотипом полиморфизма M235 Т гена ангиотензиногена у женщин до 45 лет; M аллель полиморфизма M235 Т гена ангиотензиногена с CC генотипом полиморфизма C3123A гена рецепторов 2-го типа к ангиотензину II в возрасте старше 45 лет.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2014.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224–2260.
3. Бебихов Д. В., Никоненко Т. А., Постнов А. Ю., Постнов Ю. В. Менделеевское наследование артериальной гипертензии: повторяющиеся последовательности ДНК как кандидаты на роль геномных детерминант. *Кардиология*. 2001;6:10–15. [Bebihov DV, Nikonenko TA, Postnov AY, Postnov YV. Non-Mendelian inheritance of arterial hypertension: repetitive DNA sequences as candidates for the role of genomic determinants. *Kardiologiya*. 2001;6:10–15. In Russian].
4. Lifton RP, Gharavia G, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104(4):545–556.
5. Abbate R, Sticchi E, Fatini C. Genetics of cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5(1):63–66.
6. Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X. Molecular genetics of the renin-angiotensin-aldosterone system in human hypertension. *Pathol Biol (Paris)*. 1997;45(3):229–239.
7. Matsubara M, Tohoku J. Genetic determination of human essential hypertension. *Exp Med*. 2000;192(1):19–33.
8. Lvovs D, Фаворова О. О., Фаворов А. В. Полигенный подход к исследованиям полигенных заболеваний. *Acta Naturae*. 2012;14(3):62–75. [Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. Polygenic approach to research polygenic diseases. *Acta Naturae*. 2012;14(3):62–75. In Russian].
9. Norton GR, Brooksbank R, Woodiwiss AJ. Gene variants of the renin-angiotensin system and hypertension: from a trough of disillusionment to a welcome phase of enlightenment? *Clin Sci (Lond)*. 2010;118(8):487–506.
10. Roskopf D, Schürks M, Rimmbach C, Schäfers R. Genetics of arterial hypertension and hypotension. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2007;374(5–6):429–469.
11. Hu DC, Zhao XL, Shao JC, Wang W, Qian J, Chen AH et al. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):8385–8395.
12. Staessen JA, Ginocchio G, Wang JG, Saavedra AP, Soubrier F, Vlietinck R et al. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4(5–6):401–422.
13. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov Chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in Humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113–2121.
14. Markov Chain Monte Carlo in Practice. Eds: Gilks WR, Richardson S and Spiegelhalter DJ. Chapman & Hall, 1996. 486 p.
15. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc*. 1995;57:289–300.
16. Мрочек А. Г., Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Ливенцева М. М., Павлова О. С., Пристром А. С. Национальные рекомендации: диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Минск: Приложение к журналу «Кардиология в Беларуси»; 2010. 52 с. [Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko IYu, Liventseva MM, Pavlova OS, Pristrom AM. National guidelines: diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension. Minsk, 2010. 52 p. In Russian].
17. Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt ML, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;41(6):1202–1211.
18. Ortlepp R, Metrikat J, Mevissen V, Schmitz F, Albrecht M, Maya-Pelzer P et al. Relation between the angiotensinogen (AGT) M235T gene polymorphism and blood pressure in a large, homogeneous study population. *J Hum Hypertens*. 2003;17(8):555–559.
19. Pereira TV, Nunes AC, Rudnicki M, Yamada Y, Pereira AC, Krieger JE. Meta-analysis of the association of 4 angiotensinogen polymorphisms with essential hypertension: a role beyond M235T? *Hypertension*. 2008;51(3):778–783.
20. Martinez E, Puras A, Escribano J, Sanchis C, Carrión L, Artigao M et al. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population. *Br J Biomed Sci*. 2002;59(2):95–100.
21. Shahvaisizadeh F, Movafagh A, Omrani MD, Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Rahimi Z. Synergistic effects of angiotensinogen –217 G→A and T704C (M235T) variants on the risk of severe preeclampsia. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(2):156–161.
22. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol*. 2003;23(7):1269–1275.
23. Ann Hum Genet, Lin R, Lei Y, Yuan Z, Ju H, Li D. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis. 2012;76(5):377–386.
24. Barbato A, Russo P, Siani A, Folkard EJ, Miller MA, Venezia A et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population. *J Hypertens*. 2004;22(10):1895–1901.
25. Sookoian S, Gianotti TF, González CD, Pirola CJ. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(1):5–13.
26. Matsubara M, Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Omori F, Fujiwara T et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-334T polymorphism, ambulatory blood pressure and nocturnal decline in blood pressure in the general Japanese population: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2001;19(12):2179–2184.
27. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343–1346.
28. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):484–492.
29. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;97(18):1766–1772.
30. Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita Study. *Circulation*. 2000;101(17):2060–2065.

31. Todoroki M, Minami J, Ishimitsu T, Ohnishi M, Matsuoka H. Relation between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and blood pressure in Japanese male subjects. *J Hum Hypertens*. 2003;17(10):713–718.
32. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Paterna S. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(1):11–16.
33. Staessen JA, Wang JG, Brand E, Barlassina C, Birkenhäger WH, Herrmann SM et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J Hypertens*. 2001;19(8):1349–1358.
34. Jones A, Dhamrait SS, Payne JR, Hawe E, Li P, Toor IS et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 2003;42(4):500–506.
35. Aoki S, Mukae S, Itoh S, Sato R, Nishio K, Ueda H et al. Genetic background in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J*. 2001;42(1):15–28.
36. Kotani K, Fujiwara S, Tsuzaki K, Sano Y, Matsuoka Y, Hamada T et al. An association between angiotensin II type 2 receptor gene A/C3123 polymorphism and glycemic control marker in a general Japanese population. *Mol Biol Rep*. 2009;36(5):917–920.
37. Miyaki K, Hara A, Araki J, Zhang L, Song Y, Kimura T et al. C3123A polymorphism of the angiotensin II type 2 receptor gene and salt sensitivity in healthy Japanese men. *J Hum Hypertens*. 2006;20(6):467–469.
38. Williams SM, Addy JH, Phillips JA, Dai M, Kpodonu J, Afful J et al. Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension*. 2000;36(1):2–6.
39. Ge D, Zhu H, Huang Y, Treiber FA, Harshfield GA, Snieder H et al. Multilocus analyses of Renin-Angiotensin-aldosterone system gene variants on blood pressure at rest and during behavioral stress in young normotensive subjects. *Hypertension*. 2007;49(1):107–112.
40. Hu DC, Zhao XL, Shao JC, Wang W, Qian J, Chen AH et al. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):8385–8395.
41. Su SL, Yang HY, Wu CC, Lee HS, Lin YF, Hsu CA et al. Gene-gene interactions in renin-angiotensin-aldosterone system contributes to end stage renal disease susceptibility in a Han Chinese population. *Scientific World Journal*. 2014; 2014:169798. doi: 10.1155/2014/169798

Информация об авторах

Павлова Ольга Степановна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология»;

Огурцова Светлана Эдуардовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакогенетики Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;

Ливенцева Мария Михайловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология»;

Горбат Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология»;

Афонин Виктор Юрьевич — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией фармакогенетики Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;

Малюгин Владимир Ильич — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры математического моделирования и анализа данных факультета прикладной математики и информатики Белорусского государственного университета;

Мрочек Александр Геннадьевич — академик Национальной академии наук Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология».

Author information

Olga S. Pavlova, MD, PhD, Head, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”;

Svetlana E. Ogurtsova, PhD, Principal Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences Republic of Belarus;

Tatyana V. Gorbat, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”;

Maria M. Liventseva, MD, PhD, Principal researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”;

Victor Yu. Afonin, PhD, Head, Laboratory of Pharmacogenetics, Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences Republic of Belarus;

Vladimir I. Malugin, PhD, Faculty of Applied Mathematics and Computer Science, Belarussian State University;

Alexander G. Mrochek, MD, PhD, Academician of the Belarussian National Academy of Science, Professor, Director, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”.

**Особенности взаимосвязи
между N-терминальным
промозговым натрийуретическим
пептидом и показателями суточного
мониторирования артериального давления
у мужчин среднего возраста
с артериальной гипертензией
и хронической сердечной недостаточностью**

Н. Н. Крюков, И. В. Губарева

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Самара, Россия

Контактная информация:

Губарева Ирина Валерьевна,
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава
России, ул. Аксакова, д. 13, Самара,
Россия, 443030.
Тел.: +7(846)276-35-14.
Факс: +7(846)276-35-14.
E-mail: irigub@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
03.02.16 и принята к печати 17.06.16.*

Резюме

Цель исследования — определить взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) и показателями суточного мониторинга артериального давления (АД) у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **Материалы и методы.** Обследованы 550 мужчин от 40 до 50 лет, из них 420 пациентов были включены в исследование и распределены на группы: 1 группа — пациенты с АГ без ХСН ($n = 180$); 2 группа — пациенты с АГ и ХСН ($n = 86$); 3 группа — пациенты с ХСН без АГ ($n = 74$). Группа контроля — здоровые мужчины с нормальным АД, без ХСН ($n = 80$). Определяли NT-proBNP (фмоль/мл), проводили суточное мониторирование АД. **Результаты.** NT-proBNP был статистически значимо ниже у пациентов со АГ 2-й и 3-й степени в сравнении с лицами с АГ 1-й степени в группе пациентов без ХСН (1 группа). В группе пациентов с АГ и ХСН (2 группа) такой закономерности не наблюдалось. NT-proBNP выше у пациентов с АГ 1-й степени в первой группе по сравнению с пациентами с АГ той же степени во второй группе и статистически значимо ниже у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени в первой группе по сравнению с пациентами с АГ той же степени во второй группе. Корреляционный анализ данных в группе 1 показал статистически значимую обратную взаимосвязь NT-proBNP и степени АГ ($r = -0,624$; $p = 0,023$). **Заключение.** Снижение плазменного уровня NT-proBNP у пациентов с АГ ассоциировано с повышением ее степени. Натрийуретические пептиды участвуют в формировании суточного ритма АД, и их уровень зависит не только от степени АГ, но и от «нагрузки давлением». NT-proBNP был наиболее высок в группах «non-dipper», «night-peaker» и статистически значимо отличался от показателей у пациентов с неизменным суточным профилем АД и профилем «over-dipper».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, натрийуретические пептиды, суточное мониторирование артериального давления

Для цитирования: Крюков Н. Н., Губарева И. В. Особенности взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(3):263–273. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.

The relationship between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure

N. N. Kryukov, I. V. Gubareva

Samara State Medical University, Samara Russia

Corresponding author:

Irina V. Gubareva,
Samara State Medical University,
13 Aksakov street, Samara, 443030
Russia.
Phone: +7(846)276–35–14.
Fax: +7(846)276–35–14.
E-mail: irigub@rambler.ru

Received 3 February 2016;
accepted 17 June 2016.

Abstract

Objective. To study the association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and diurnal blood pressure (BP) profile in middle-aged men with arterial hypertension (HTN) and chronic heart failure (CHF). **Design and methods.** We surveyed 550 men from 40 to 50 years, 420 subjects were included in the study and were divided into groups: 1st group — patients with HTN without CHF (n = 180); 2nd group — patients with HTN and CHF (n = 86); 3rd group — patients with CHF without HTN (n = 74). The control group consisted of healthy men with normal BP without CHF (n = 80). NT-proBNP (fmol/ml) and 24-hour BP monitoring were performed in all patients. **Results.** NT-proBNP was lower in patients with HTN 2 and 3 degree in comparison with patients with HTN 1 degree without CHF (group 1). It was not found in hypertensive patients with CHF (group 2). NT-proBNP was higher in patients with HTN 1 degree in the 1st group in comparison with patients with HTN 1 degree in the second group and lower in patients with HTN 2 and 3 degree in the first group, in comparison with patients with HTN 2 and 3 degree in the 2nd group. There was an inverse correlation between NT-proBNP and HTN degree in the 1st group ($r = -0,624$; $p = 0,023$). **Conclusions.** The decrease in plasma level of NT-proBNP in hypertensive patients is associated with the increase in BP. Natriuretic peptides are involved in the circadian rhythm of BP, and their level is associated with the HTN degree and «load pressure». NT-proBNP was the highest in «non-dippers» and «night-peakers» and differed significantly from «over-dippers» and patients with unchanged circadian BP profile.

Key words: arterial hypertension, natriuretic peptides, 24-hour blood pressure monitoring

For citation: Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2013;22(3):263–273. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из значимых медико-социальных проблем. Важность раннего выявления АГ и эффективного контроля артериального давления (АД) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировали многочисленные клиничко-эпидемиологические исследования [1, 2]. Известно, что АГ ассоциирована с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем в 80% случаев [3]. Распространенность ХСН растет в среднем на 1,2 случая на 1000 в год. Заболеваемость ХСН у мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин от 70 до 89 лет выше в сравнении с другими возрастными группами [4].

Основная задача исследователей последнего десятилетия — поиск универсальных и доступных для скрининга лабораторных и инструментальных предикторов ХСН у пациентов с АГ без клинических признаков сердечной недостаточности. Важную роль в регуляции структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и определении сердечно-сосудистого риска отводят системе натрийуретических пептидов (НУП). Мозговой НУП (BNP) и его предшественник (NT-proBNP), являясь маркерами миокардиального стресса, рекомендованы Европейским обществом кардиологов (ESC) и Российским кардиологическим обществом (РКО) [5, 6] для скрининга пациентов с ХСН, однако их патофизиологическая роль в становлении АГ и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до конца не изучена и продолжает активно дискутироваться в научных исследованиях [7–9].

Цель исследования — определить взаимосвязи между NT-proBNP и показателями суточного мониторинга АД у мужчин среднего возраста с АГ и ХСН.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Основа работы — анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных АГ, проходящих стационарное обследование и/или лечение. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с Национальными рекомендациями РКО и Общества сердечно-сосудистой недостаточности ОССН по диагностике и лечению АГ и ХСН [6, 10, 11] обследованы 550 мужчин от 40 до 50 лет, поступивших в Центр артериальной гипертензии и кардиологическое отделение негосударственного учреждения здравоохранения «До-

рожная клиническая больница на станции Самара открытого акционерного общества «Российские железные дороги» в период с октября 2007 года по декабрь 2013 года.

В исследование включены 420 пациентов, которые были распределены на группы: 1-я группа — пациенты с АГ без ХСН ($n = 180$); 2-я группа — пациенты с АГ с ХСН ($n = 86$); 3-я группа — пациенты с ХСН без АГ ($n = 74$). В группу контроля включили репрезентативных по возрасту практически здоровых мужчин с нормальным АД без ХСН ($n = 80$).

Клиническая характеристика групп пациентов и результаты эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) представлены в таблице 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту. У больных 2-й группы длительность АГ дольше, чем у лиц 1-й группы. Пациенты 1-й и 2-й групп получали сопоставимое лечение.

Критериями включения в исследование являлись: наличие АГ, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($ФВ > 50\%$), ХСН I стадии I–II функционального класса (ФК), согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 35 лет и старше 60 лет; вторичная АГ; перенесенный Q-инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиоваскулярные вмешательства в предшествующие обследованию 3 месяца; кардиомиопатии; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные); ФВ ЛЖ менее 50%; ХСН II–III стадии, ХСН III и IV ФК; заболевания щитовидной железы; цирроз печени; хроническая болезнь почек 3–5 стадии; индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$; сахарный диабет.

Причины ХСН у пациентов 2-й группы: АГ — 86 человек (100%) — гипертоническая болезнь. Причины ХСН у пациентов 3-й группы: ИБС — 74 человека (100%): перенесенный (без зубца Q) инфаркт миокарда, стабильная стенокардия (верифицированная коронароангиографией).

NT-proBNP определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов NT-proBNP «Biomedica» (Австрия). Содержание NT-proBNP выражали в фмоль/мл, диагностические значения, рекомендуемые производителем, составили $> 4,8$ фмоль/мл.

ЭхоКГ исследование проводили в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE), в положении лежа, после 10-минутного пребывания в покое. Дополнительно рассчитывали следующие показатели [12]: 1) *мио-*

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество пациентов, n	80	180	86	74
Возраст, годы	44,23 ± 1,85	40,93 ± 1,08	48,02 ± 0,50	45,10 ± 2,11
ИМТ, кг/м ²	24,72 ± 2,03	23,22 ± 4,02 [#] &	31,06 ± 3,02 ^{*#} &	25,22 ± 4,05 ^{*#} &
САД мм рт. ст.	116,93 ± 1,88	156,15 ± 1,61 ^{*&}	160,08 ± 1,88 ^{*&}	115,55 ± 1,94
ДАД, мм рт. ст.	73,89 ± 1,40	97,99 ± 0,99 ^{*&}	97,55 ± 0,97 ^{*&}	74,70 ± 1,62
ПАД, мм рт. ст.	43,04 ± 1,26	56,94 ± 1,65 ^{*&}	62,99 ± 1,39 ^{*#} &	41,95 ± 1,92
ЧСС, мин	66,20 ± 9,68	67,01 ± 8,75	66,85 ± 8,11	69,32 ± 9,79
ХС, ммоль/л	3,31 ± 1,13	4,73 ± 1,35	4,67 ± 1,25	4,56 ± 1,16
β-ЛП, ммоль/л	3,73 ± 1,35	4,63 ± 1,53 [*]	4,47 ± 1,39 [*]	3,84 ± 1,07
ТГ, ммоль/л	1,34 ± 0,68	1,49 ± 0,79	1,54 ± 0,67	1,43 ± 0,46
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	129,33 ± 12,88	103,8 ± 23,47 [#]	87,62 ± 17,31 ^{*#}	93,17 ± 16,15 [*]
Стаж АГ, годы	—	3,04 ± 0,46	6,33 ± 0,41	—
Степень АГ, %				
1	—	34 %	25 %	—
2	—	36 %	40 %	—
3	—	30 %	35 %	—
Тест 6-МХ, м	675,17 ± 8,08	613,14 ± 6,33	468,17 ± 6,15	422,13 ± 9,15
Стаж ХСН, годы	—	—	4,79 ± 0,34	3,27 ± 0,82
ФК ХСН, %				
I	—	—	69 %	53 %
II	—	—	31 %	47 %
ФВ, %	66,67 ± 5,05	63,11 ± 5,17	55,38 ± 5,03	56,52 ± 6,04
иКДР, см/м ²	2,70 ± 0,04	2,67 ± 0,03	2,73 ± 0,03	2,76 ± 0,09
ИММЛЖ, г/м ²	93,38 ± 2,42	106,59 ± 2,64 [*]	143,58 ± 3,65 ^{*&}	111,71 ± 4,49 [*]
ММЛЖ, г	180,03 ± 6,56	212,68 ± 5,61 ^{*#}	293,54 ± 8,05 ^{*#} &	212,97 ± 10,35 [*]
ИОТ	0,33 ± 0,00	0,34 ± 0,01 [#]	0,38 ± 0,01 [#] &	0,34 ± 0,01
макс Е, м/с	75,20 ± 3,19	65,11 ± 1,77 ^{**}	46,66 ± 0,98 ^{*#} &	57,55 ± 3,71 ^{**}
макс А, м/с	44,67 ± 1,51	45,33 ± 0,71 ^{&} #	55,25 ± 1,34 ^{*#} &	54,45 ± 3,26 ^{*#} &
Е/А	1,68 ± 0,08	1,45 ± 0,04 [*]	0,96 ± 0,05 [*]	1,08 ± 0,08 [*]
DT, мс	205,12 ± 3,08	210,11 ± 2,12	235,19 ± 4,15 ^{**}	228,32 ± 3,08 ^{**}

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС — холестерин; ЛП — левое предсердие; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АГ — артериальная гипертензия; тест 6-МХ — тест шестиминутной ходьбы; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; иКДР — индексированный конечно-диастолический размер; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИОТ — индекс относительной толщины; Е/А — соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой контроля и группами больных; # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами пациентов; & — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с 3-й группой.

кардиальный стресс ЛЖ (МС, г/см²): $МС = 0,334 \times Д(КР)/ТЗСЛЖ(1 + ТЗСЛЖ/КР)$, где МС — миокардиальный стресс в систолу (МС_{сист}) или диастолу (МС_{диаст}), Д — систолическое или диастолическое давление соответственно, КР — внутренний размер ЛЖ в систолу или в конце диастолы соответственно, ТЗСЛЖ — толщина миокарда задней стенки ЛЖ (независимо от нарушений локальной сократимости); 2) фракцию укорочения средних волокон миокарда (ФУСВ %): $ФУСВ = ([КДР +$

$ТМЖПд/2 + ТЗСЛЖд/2] - [КСР + внутренняя оболочка]) / (КДР + ТМЖПд/2 + ТЗСЛЖд/2) \times 100\%$, где КДР — конечно-диастолический размер, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд — толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу, внутренняя «оболочка» = $[(КДР + ТМЖПд/2 + ТЗСЛЖд/2)^3 - КДР^3 + КСР^3]^{1/3} - КСР$.

Для оценки стадии ХСН использовали Национальные рекомендации РКО и ОССН по диагности-

ке и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013), комментарии к классификации ХСН [6].

Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии ХСН):

- симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют (см. соответствующее определение I стадии);

- систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ $> 5,5$ см (индексированный КДР ЛЖ $> 3,3$ см/м²);

- диастолическая дисфункция: ТМЖП + ТЗСЛЖ/2 $> 1,3$ см и/или ТЗСЖ $> 1,2$ см, и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока ($E/A < 1,0$), где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТЗСЖ — толщина задней стенки желудочка.

При этом индекс относительной толщины (ИОТ) $\geq 0,42$ и индекс сферичности $< 0,70$.

Адаптивное ремоделирование (соответствует IIА стадии ХСН):

- симптомы ХСН (см. соответствующее определение IIА стадии);

- систолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии);

- диастолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии и/или псевдонормальный тип спектра трансмитрального доплеровского потока — $E/A \geq 1,1$ и $\leq 2,0$);

- ИОТ $\geq 0,30$ и $< 0,42$ и индекс сферичности $> 0,70$.

Деадаптивное ремоделирование (соответствует IIБ стадии ХСН):

- симптомы ХСН (см. соответствующее определение IIБ стадии);

- систолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии);

- диастолическая дисфункция (см. выше в описании I стадии и рестриктивный тип спектра трансмитрального доплеровского потока — $E/A > 2,0$);

- ИОТ $< 0,30$ и индекс сферичности $> 0,80$.

Для оценки ФК ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы (тест 6-MX, м) [6]:

- от 426 до 550 м — соответствовал 1 ФК ХСН;

- от 300 до 425 м — 2 ФК ХСН;

- от 150 до 300 м — 3 ФК ХСН;

- менее 150 м — 4 ФК ХСН.

Суточное мониторирование АД проводили на мониторе носимого суточного наблюдения автоматического измерения АД и частоты пульса «МнСДП», выпускаемого под торговой маркой «BPLab» (Нижний Новгород), позволяющего использовать осциллометрический метод измерения

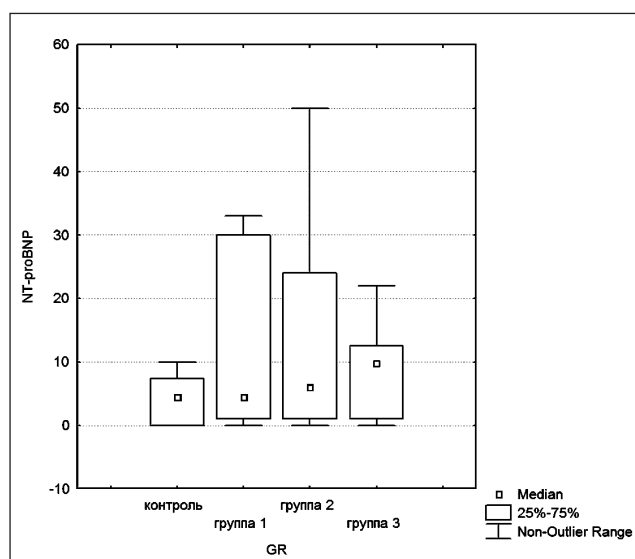
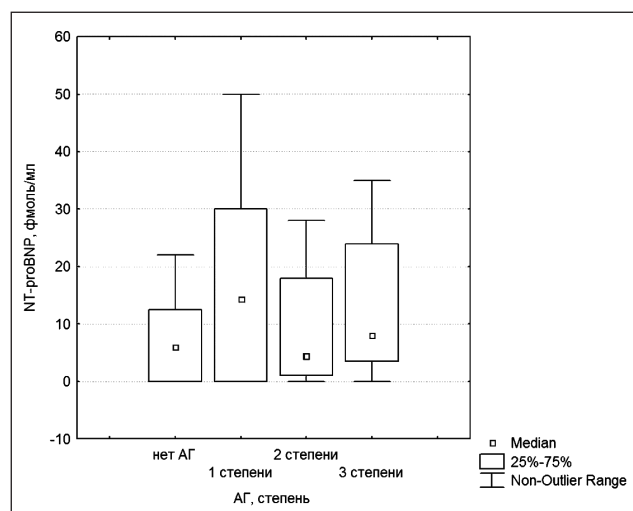
АД. Данный прибор прошел тестирование по протоколу Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) 2001 и рекомендован европейскими экспертами. Процедура суточного мониторирования АД начиналась в период между 9 и 11 часами утра, продолжительность мониторирования АД составила не менее 24 часов ($24,3 \pm 0,7$ часа). За дневной и ночной периоды принимались интервалы с 6:00 до 22:00 и с 22:00 до 6:00 соответственно. Интервал между измерениями в дневное время (с 7 до 23 часов) — 30 минут, в ночное время (с 23 до 7 часов) — 60 минут. Анализировали суточный индекс (СИ) — степень ночного снижения АД в процентном отношении к соответствующему дневному показателю. СИ рассчитывали по формуле: $СИ = (АД_{\text{день}} - АД_{\text{ночь}}) \times 100\% / АД_{\text{день}}$. По степени ночного снижения АД больные составили следующие группы: «dipper» (нормальное физиологическое снижение АД в пределах 10–20%), «non-dipper» (снижение АД 0–10%), «night-peaker» (ночное повышение АД), «over-dipper» (снижение АД более 20%).

При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц «MS Excel 7.0». Анализ данных выполняли с помощью статистических пакетов «Statistica 7.0» и «SPSS 11.5». Статистическая обработка результатов проводилась с применением методов параметрической и непараметрической статистики [13]. Перед проведением статистического анализа данных оценивали форму распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие ее нормальному закону распределения. Закон распределения большинства исследованных показателей соответствовал нормальному закону. При выявлении отклонений от нормального закона распределения применялись ранговые методы анализа. Сравнения количественных показателей в нескольких группах больных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и анализа Краскела-Уоллиса. Сравнения двух групп проводили по U-критерию Манна-Уитни-Уилкоксона. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. За критический показатель уровня значимости принимали $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что плазменный уровень NT-proBNP был наибольший у пациентов 3-й группы (рис. 1) в сравнении с контрольной группой ($p = 0,046$), группой 1 ($p = 0,037$) и группой 2 ($p = 0,046$).

Межгрупповое сравнение плазменного уровня NT-proBNP пациентов 1 и 2 групп ($p = 0,615$)

Рисунок 1. NT-proBNP у пациентов изучаемых групп**Рисунок 2. Особенности плазменного уровня NT-proBNP в зависимости от степени артериальной гипертензии**

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

и с контрольной группой ($p = 0,351$) не выявило различий.

Длительность АГ не влияла на плазменный уровень NT-proBNP ($r = 0,186$; $p = 0,537$). Корреляционный анализ данных выявил взаимосвязь NT-proBNP с длительностью ХСН ($r = 0,287$; $p = 0,037$), ФК ХСН ($r = 0,304$; $p = 0,027$).

Мы изучили особенности плазменного уровня NT-proBNP в зависимости от степени АГ (рис. 2). Статистически значимые межгрупповые различия не выявлены.

Мы сравнили лабораторные показатели NT-proBNP пациентов с одноименной степенью АГ в группах 1 и 2. Полученные результаты (табл. 2) представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25%; 75%). Плазменный уровень NT-proBNP был статистически значимо ниже

у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени в сравнении с лицами с АГ 1-й степени в группе пациентов без ХСН (1-я группа). В группе пациентов с АГ и ХСН (2-я группа) такой закономерности не наблюдалось. NT-proBNP был выше у пациентов с АГ 1-й степени в первой группе в сравнении с пациентами с АГ той же степени во второй группе и значимо ниже у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени в первой группе в сравнении с пациентами с АГ той же степени во второй группе. Корреляционный анализ данных в группе 1 показал значимую обратную взаимосвязь NT-proBNP и степени АГ ($r = -0,624$; $p = 0,023$). В группе 2 такая взаимосвязь не выявлена ($r = 0,151$; $p = 0,294$). NT-proBNP в группе 2 слабо взаимосвязан с ФК ХСН ($r = 0,215$; $p = 0,049$).

Анализ диагностической ценности изменения уровня NT-proBNP в диагностике АГ 1-й степени

Таблица 2

ПЛАЗМЕННЫЙ УРОВЕНЬ NT-proBNP В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Степень АГ	Группа 1 (n = 180)	Группа 2 (n = 86)	p1–2
1	30,00* (4,50; 35,60) n = 61	2,75 (0,00; 27,75) n = 22	0,003
2	1,75* (0,50; 5,50) n = 65	4,50 (1,00; 21,00) n = 34	0,034
3	3,20* (0,00; 5,00) n = 54	9,20 (4,7; 34,02) n = 30	0,044

Примечание: * — статистически значимые различия с группой лиц с артериальной гипертензией 1-й степени.

относительно АГ 2–3-й степени у пациентов без ХСН представлен на рисунках 3 и 4. При точке разделения 3,85 (cut off) чувствительность — 83 %, специфичность — 71 %. Площадь под кривой (ROC — area under curve) составила 0,81; качество модели — очень хорошее.

При обсуждении результатов проведенного нами исследования необходимо отметить, что гиперактивация тканевых и циркулирующих нейрогормональных систем на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума является важнейшим механизмом компенсации. Роль нейрогормонов

Рисунок 3. ROC-кривая прогностической модели для предсказания артериальной гипертензии 1 степени относительно артериальной гипертензии 2–3 степени у пациентов без хронической сердечной недостаточности по NT-proBNP

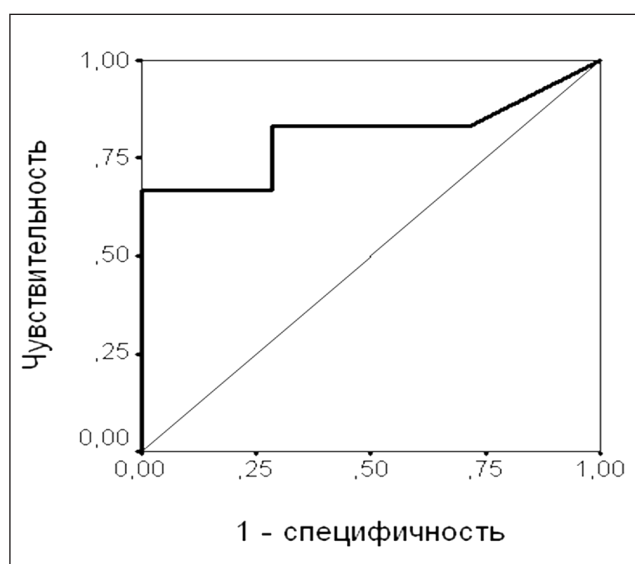
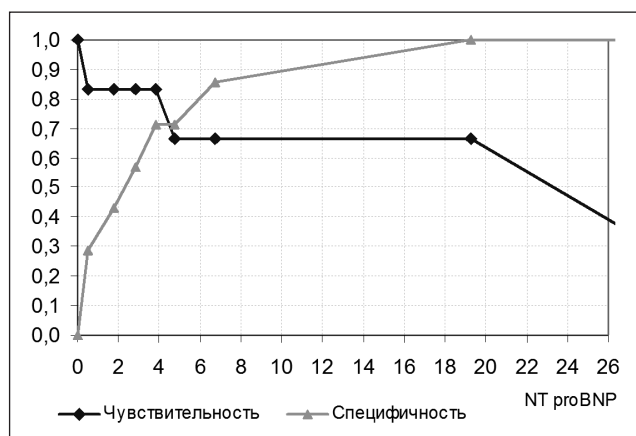


Рисунок 4. График чувствительности и специфичности изменения уровня NT-proBNP в диагностике артериальной гипертензии 1 степени относительно артериальной гипертензии 2–3 степени у пациентов без хронической сердечной недостаточности



принято представлять в виде весов, отражающих баланс нейрогормональных систем, вызывающих «позитивные» (оксид азота, НУП, простаглицлин, брадакинин и другие) и «негативные» (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатoadреналовая система, эндотелин, вазопрессин) эффекты, «чаши» которых в норме уравновешены. Известные научные публикации по изучению НУП у больных АГ противоречивы. Не получены достоверные данные о различии концентрации BNP в группах больных АГ и пациентов с нормальным АД. Уровень BNP был выше, если отмечалась гипертрофия ЛЖ: выявлена прямая корреляция BNP с индексом массы миокарда ЛЖ, относительной толщиной стенки миокарда ЛЖ, ТМЖП и задней стенки ЛЖ. Кроме того, при нарушении диастолического расслабления у пациентов с АГ уровень BNP повышался: отмечена корреляция уровня НУП с ЭхоКГ показателями диастолической функции ЛЖ [14–17].

Belluardo P. в 2006 году оспорил общее мнение, что при АГ НУП повышены при наличии гипертрофии ЛЖ. В исследовании он показал, что выработка НУП уменьшается на ранних стадиях АГ [18].

Кроме того, важность ANP и BNP в регуляции АД и в повышении риска развития гипертензии была недавно подтверждена в исследовании Newton-Cheh C. (2009). В этом популяционном исследовании изучали генетические варианты гена ANP и BNP, которые приводили к повышению концентрации в плазме ANP и/или BNP и были связаны с более низким АД и снижением риска АГ. Эти данные согласуются с более ранними экспериментальными исследованиями, в которых удаление ANP или NPR-A гена у мышей привело к развитию АГ и гипертрофии ЛЖ [19].

Интересны результаты исследования Ramachandran C. M., который в течение 4 лет наблюдал за мужчинами и женщинами с исходно нормальным давлением (1081 человек). В итоге повышение АД, выраженное в той или иной степени, было зарегистрировано у 36,2 % мужчин и 33,1 % женщин. Стадии повышения АД определялись согласно классификации Объединенного национального комитета (Joint National Committee, JNC) VI. АГ развилась у 16,4 % мужчин и 15,5 % женщин. После поправки на известные факторы риска повышения АД была выявлена слабая, но статистически значимая ассоциация между повышением плазменного уровня BNP и вероятностью подъема АД у мужчин: отношение шансов 1,15 при переходе в каждую последующую стадию по классификации JNC ($p = 0,046$). У женщин аналогичной ассоциации не отмечалось ($p = 0,82$) [20].

ЦИРКАДИАННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

СИ АД	Группа	«dipper» %	«non-dipper» %	«night-peaker» %	«over-dipper» %
САД	Группа 1 (n = 180)	80 (n = 144)	20 (n = 36)	—	—
	Группа 2 (n = 86)	33 (n = 28)	44 (n = 38)	2 (n = 2)	21 (n = 18)
ДАД	Группа 1 (n = 180)	80 (n = 144)	20 (n = 36)	—	—
	Группа 2 (n = 86)	21 (n = 18)	51 (n = 44)	14 (n = 12)	14 (n = 12)

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

Результаты нашего исследования подтверждают данные Holditch S.J. и соавторов (2015), которые считают, что снижение НУП у пациентов с АГ ассоциировано с прогрессированием АГ и повышением сердечно-сосудистого риска у этой категории больных [9].

Многими исследовательскими группами было доказано, что степень увеличения содержания NT-proBNP в крови строго взаимосвязана с тяжестью ХСН и обусловлена не только ухудшением внутрисердечной гемодинамики, но и повышением активности РААС и симпатoadреналовой системы. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между степенью тяжести ХСН и уровнем NT-proBNP у больных 2-й группы и более высоким его содержанием по мере нарастания ФК ($r = 0,215$; $p = 0,049$).

Мы оценивали показатели суточного мониторинга АД: суточный индекс систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертензии.

У большинства больных 1-й группы, по данным суточного мониторинга АД, сохранялся двухфазный ритм («dipper») САД и ДАД (табл. 3). В 20 % случаев отмечалось недостаточное снижение САД и ДАД («non-dipper»).

В группе 2 суточный профиль АД был неоднороден по САД и ДАД. По суточной динамике САД в равной степени встречались лица с профилем «dipper» (33 %) и «non-dipper» (44 %). В 21 % случаев наблюдалось чрезмерное снижение АД в ночные часы — «over-dipper», в 2 % случаев — «night-peaker». По суточной динамике ДАД преобладали пациенты с профилем «non-dipper» (51 %) и «dipper» (21 %). В равной степени отмечалось чрезмерное снижение и повышение ДАД в ночные часы — «over-dipper» и «night-peaker» соответственно (по 14 %).

Известно, что естественный суточный ритм АД меняется под влиянием экзогенных и эндогенных факторов. Экзогенные факторы — курение, употребление алкоголя и высокое содержание натрия в пище. Суточные колебания АД, обусловленные эндогенными ритмами, всегда модулируются физической и психической активностью, подчиненной циклу сон-бодрствование, зависят от возраста человека (у лиц старше 70 лет ночное снижение АД исчезает или становится менее выраженным) [21].

По мере прогрессирования АГ у больных уменьшается перепад давления день-ночь, появляются характерные только для АГ вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма. Патогенез недостаточного снижения АД в ночное время окончательно не установлен. Предполагается ведущая роль двух групп факторов: гиперактивация симпатической нервной системы и увеличение объема циркулирующей крови вследствие перераспределения в сосудистом русле.

Доказана линейная взаимосвязь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и степенью снижения АД в ночные часы: каждое увеличение соотношения ночь/день (для САД или ДАД) на 5 % ассоциировано с увеличением риска смерти на 20 % и сохраняется в тех случаях, когда средние значения АД за 24 часа не превышают норму [22]. Ряд длительных проспективных исследований подтвердили, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней: увеличением индекса массы миокарда ЛЖ, выраженностью микроальбуминурии и большей частотой развития цереброваскулярных осложнений [23].

Нами проведен корреляционный анализ СИ суточного мониторинга АД и результатов ЭхоКГ; выявлена статистически значимая взаимосвязь СИ САД и левого предсердия ($r = -0,307$; $p = 0,050$), индекса массы миокарда ЛЖ ($r = -0,332$; $p = 0,039$),

МСсист/иКСО ($r = 0,349$; $p = 0,034$), ФУСВ ($r = 0,392$; $p = 0,013$), Е ($r = 0,385$; $p = 0,047$), СИ ДАД и левого предсердия ($r = -0,361$; $p = 0,022$), индекса массы миокарда ЛЖ ($r = -0,323$; $p = 0,044$), правого желудочка ($r = -0,326$; $p = 0,040$), ФУСВ ($r = 0,390$; $p = 0,014$), МСсист/иКСО ($r = 0,329$; $p = 0,047$), где МСсист — систолический миокардиальный стресс; иКСО — индекс конечного систолического объема, ФУСВ — фракция укорочения средних волокон миокарда.

В формирование суточного ритма АД вовлечено несколько нейрогуморальных систем. Выявлена корреляция между уровнем АД и активностью ренина плазмы, уровнем норадреналина и ангиотензина II. Несомненно, что уровень вазоактивных гормонов имеет значение для повышения АД в ранние утренние часы.

Роль центральных механизмов подтверждается утратой циркадианного ритма АД у больных, перенесших инсульт, а также жесткой связью суточных колебаний АД с биоритмами цикла сон-бодрствование, выявленной у рабочих со сменным графиком труда. Симпатическая нервная система, кроме прямого действия на непосредственные механизмы повышения АД — вазоконстрикцию резистивных сосудов с повышением общего периферического сопротивления и повышение сердечного выброса, проявляет опосредованное действие в том же направлении через спазм сосудов почек, активацию РААС. НУП являются физиологическими антагонистами РААС, некоторые авторы обозначают их как «факторы разгрузки» [24], учитывая их натрийуретический и вазодилатирующий механизм действия.

Нами исследован уровень НУП у пациентов 1-й и 2-й групп с разным СИ АД (табл. 4, 5).

Уровень НУП был наиболее высок в группах «non-dipper», «night-peaker» и статистически значимо отличался от пациентов с неизменным суточным профилем АД и профилем «over-dipper», как для САД, так и для циркадианного профиля ДАД. Корреляционный анализ данных выявил обратную взаимосвязь NT-proBNP и СИ САД ($r = -0,498$; $p = 0,035$).

Так как в 1-й группе не было пациентов с циркадианным профилем «night-peaker» и «over-dipper», а результаты исследования отражали уровень НУП во второй группе исследуемых, мы изучили уровень гормонов у пациентов с одноименным типом СИ группы 1 и группы 2 (табл. 6, 7).

Уровень NT-proBNP был снижен у пациентов 1-й группы «non-dipper» в сравнении с пациентами 2-й группы и группой «dipper».

Выводы

Определение НУП у пациентов с АГ и ХСН позволяет персонифицировать диагностику заболевания и прогноз сердечно-сосудистых осложнений: снижение плазменного уровня NT-proBNP у пациентов с АГ ассоциировано с повышением степени АГ и увеличением риска поражения органов-мишеней; у пациентов с ХСН, независимо от степени АГ, повышение уровня НУП свидетельствует о степени тяжести дисфункции миокарда и выраженности ХСН.

Наличие отчетливой взаимосвязи между содержанием в плазме крови NT-proBNP и параметрами, характеризующими изменение структуры ЛЖ:

Таблица 4

NT-proBNP ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУТОЧНОГО ИНДЕКСА СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	«dipper» (n = 172)	«non-dipper» (n = 74)	«night-peaker» (n = 2)	«over-dipper» (n = 18)
NT-proBNP, фмоль/мл	10,52 ± 2,44*	30,54 ± 14,31*	45,41 ± 3,47*	4,22 ± 1,34*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных.

Таблица 5

NT-proBNP ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУТОЧНОГО ИНДЕКСА ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	«dipper» (n = 162)	«non-dipper» (n = 80)	«night-peaker» (n = 12)	«over-dipper» (n = 12)
NT-proBNP, фмоль/мл	29,50 ± 5,44*	32,71 ± 14,3*	44,35 ± 5,64*	2,47 ± 0,88*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных.

Таблица 6

**NT-proBNP У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ
С ОДНОИМЕННЫМ ТИПОМ ЦИРКАДИАННОГО ПРОФИЛЯ
СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	«dipper»		«on-dipper»		p1–2	p1'–2'
	Группа 1 (n = 144)	Группа 2 (n = 28)	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 38)		
NT-proBNP, фмоль/мл	9,45 ± 1,07	3,13 ± 1,51	3,2 ± 1,01	40,46 ± 4,39	0,038	0,001

Примечание: p1–2 — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «dipper»; p1'–2' — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «non-dipper».

Таблица 7

**NT-proBNP У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ
С ОДНОИМЕННЫМ ТИПОМ ЦИРКАДИАННОГО ПРОФИЛЯ
ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	«dipper»		«non-dipper»		p1–2	p1'–2'
	Группа 1 (n = 144)	Группа 2 (n = 18)	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 44)		
NT-proBNP, фмоль/мл	13,33 ± 3,06	18,24 ± 4,45	2,8 ± 1,01	29,24 ± 3,76	0,051	0,006

Примечание: p1–2 — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «dipper»; p1'–2' — различия между 1-й и 2-й группой с суточным профилем «non-dipper».

индекс массы миокарда ЛЖ, ИОТ, а также взаимосвязи со структурой диастолического наполнения: NT-proBNP и E ($r = 0,252$, $p = 0,050$), E/A ($r = 0,347$, $p = 0,018$) позволяет рассматривать его в качестве маркера ремоделирования ЛЖ и формирования диастолической дисфункции при АГ.

НУП участвуют в формировании суточного ритма АД, и их уровень зависит не только от степени АГ, но и от «нагрузки давлением».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):5–10. [Shalnova SA, Deev AD. Mortality trends in Russia in the early XXI century (according to official statistics). Kardiovskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6):5–10. In Russian].
2. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005;366(9489):907–913.
3. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия

и профилактика. 2011;10(1):9–13. [Oganov RG, Timofeev TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YA, Kapustina AV et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003–2010. Kardiovskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(1):9–13. In Russian].

4. Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. Под ред. Агеева Ф. Т. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 7–77. [Fomin I. V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In the book: Congestive heart failure. Ed. by Ageev F. T. et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P. 7–77. In Russian].

5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787–1847.

6. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротева А. В., Ревешвили А. Ш., Беленков Ю. Н. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр): утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev VA, Revishvili ACh, Belenkov YuN et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Serdechnaya Nedostatochnost = Heart Failure. 2013;14(7):379–472. In Russian].

7. Yambe M, Tomiyama H, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z et al. B-type natriuretic peptide and arterial stiffness in healthy Japanese men. Am J Hypertens. 2006;19(5):443–447.

8. Van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1498–1506.
9. Holditch SJ, Schreiber CA, Nini R, Tonne JM, Peng KW, Geurts A et al. B-type natriuretic peptide deletion leads to progressive hypertension, associated organ damage, and reduced survival: novel model for human hypertension. *Hypertension*. 2015;66(1):199–210.
10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian Society of Cardiology Guidelines. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;3:5–26. In Russian].
12. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества. Под ред. Ю. А. Васюка. Российский кардиологический журнал. 2012;3(95):28. [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of cardiac chambers. Recommendations European Association of echocardiography and American echocardiographic societies. Under the editorship of Yu. A. Vasyuk. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;3(95):28. In Russian].
13. Реброва О. В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М.: Медиа Сфера, 2002. 380 с. [Rebrova OV. Statistical analysis of medical data using the software package «Statistics». Moscow: Media Sphere, 2002. 380 p. In Russian].
14. Sarasso G, Airoldi L, Frongia E, Bertona R, Occhetta E, Vassanelli C. et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertension patients are related to left ventricular remodeling patterns. *Eur Heart J*. 2000;21(Suppl.):619.
15. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y et al. Relation ship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28(1):22–30.
16. Takeda T, Kohno M. Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertens Res*. 1995;18(4):259–266.
17. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595–601.
18. Belluardo P, Cataliotti A, Bonaiuto L, Giuffrè E, Maugeri E, Noto P et al. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade I hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(14):1529–1535.
19. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Bloch KD, Surti A et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41(3):348–353.
20. Ramachandran VS. Diastolic heart failure. *Br Med J*. 2003;327:1181–1182.
21. Staessen JA, O'Brien ET, Thijs L, Fagard RH. Modern approaches to blood pressure measurement. *Occup Environ Med*. 2000;57:510–520.
22. Пшеницын А. И., Мазур Н. А. Суточное мониторирование артериального давления. М.: ИД «МЕДИПРАКТИКА-М», 2007. 216 с. [Pshenitsyn AI, Mazur NA Daily monitoring of blood pressure. Moscow: Publishing house «Medical practice-M», 2007. 216 p. In Russian].
23. Zanchetti A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke*. 2011;42(10):2722–2724.
24. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148–2159.

Информация об авторах

Крюков Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, заслуженный деятель науки Российской Федерации;

Губарева Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Author information

Nikolay N. Kryukov, MD, PhD, Professor, Chief, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University;

Irina V. Gubareva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University.

Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы

С. А. Прибылов, Н. Н. Прибылова,
О. Ю. Махова, Т. А. Барбашина, А. О. Красовская

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Курск, Россия

Контактная информация:

Махова Олеся Юрьевна,
ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ,
ул. К. Маркса, д. 3, Курск, Россия,
305041.
Тел.: +7(4712)35–96–15.
E-mail: vbFpo@mail.ru

Статья поступила в редакцию
29.09.15 и принята к печати 21.01.16.

Резюме

Цель исследования — изучить особенности сердечной и легочной гемодинамики, механизмы формирования эндотелиальной дисфункции и их коррекция ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и блокатором рецептора ангиотензина II ирбесартаном у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с бронхиальной астмой (БА). **Материалы и методы.** В исследование было включено 80 больных БА средней степени тяжести в сочетании с АГ 1, 2 степени. Средний возраст больных составил $52,9 \pm 4,2$ года. При дальнейшем углубленном обследовании пациенты распределены на две рандомизированные группы для лечения: рамиприлом 5 мг/сутки и ирбесартаном в дозе 150 мг/сутки на фоне ингаляционной бронхолитической и противовоспалительной терапии БА (формотерол/будесонид 160/4,5 мкг 2 ингаляции $\times$ 2 раза, ипратропия бромид / фенотерол и амброксол через небулайзер). Программа инструментального обследования включала: эхокардиограмму на аппаратах «Aloka 1700» (Япония), «LOGIQ 500» (Германия) с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 МГц. Оценивали уровень эндотелина-1 в плазме с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) с помощью иммуноферментного анализа — набор «Biomedica», категория № 442–0052 (Arkay, Япония). **Результаты.** Установлено, что монотерапия в течение 2 месяцев ирбесартаном позволяет достичь целевого уровня артериального давления (АД), способствует регрессу патологического ремоделирования миокарда, а также благоприятно влияет на эндотелиальную функцию, бронхиальную проходимость у больных с данной коморбидной патологией. **Выводы.** Ирбесартан эффективно обеспечивал стабильный и надежный контроль АД, замедлял прогрессирование патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, положительно влиял на функцию внешнего дыхания и характеризовался наиболее высокой приверженностью пациентов к лечению, поэтому может быть оптимальным выбором препарата при лечении АГ у больных БА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, диастолическая дисфункция сердца, эндотелиальная дисфункция, рамиприл, ирбесартан

Для цитирования: Прибылов С. А., Прибылова Н. Н., Махова О. Ю., Барбашина Т. А., Красовская А. О. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):274–281. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-274-281.

Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma

S. A. Pribylov, N. N. Pribylova,
O.Yu. Makhova, T. A. Barbashina, A. O. Krasovskaya

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Olesya Yu. Makhova,
Kursk State Medical University,
3 K. Marks street, Kursk, 305041 Russia.
Phone: +7(4712)35-96-15.
E-mail: vbFpo@mail.ru

Received 29 September 2015;
accepted 21 January 2016.

Abstract

The aim of the research was to study the peculiarities of cardiac and pulmonary hemodynamics, the mechanisms of formation of endothelial dysfunction, as well as their correction with angiotensin converting enzyme inhibitor, Ramipril and angiotensin-II receptor blocker, Irbesartan, in patients with arterial hypertension (HTN) combined with bronchial asthma (BA). **Design and methods.** Altogether 80 patients with BA of moderate severity combined with HTN of 1, 2 degrees were enrolled in the study. The average age of the patients was $52,9 \pm 4,2$ years. The eligible patients were randomized for treatment with either Ramipril 5 mg/day or Irbesartan 150 mg/day in combination with bronchodilator inhalation and anti-inflammatory medications for BA (Formoterol/Budesonide 160/4,5 mcg 2 inhalations twice, Ipratropium bromide and Ambroxol through nebulizer devices). The program of instrumental examination included echocardiography (Aloka 1700, Japan; LOGIQ 500, Germany) with ultrasonic sensors of 3,5 MHz. The plasma level of endothelin 1 (ET-1) was estimated by immune-enzyme assay (Biomedica set, category № 442-0052, Arkray, Japan). **Results.** Two-month monotherapy with Irbesartan allows to achieve the target blood pressure (BP), leads to the regression of cardiac remodeling and has a positive effect on endothelial function and bronchial patency. **Conclusions.** Irbesartan is able to provide a stable and reliable control of BP, and delays the progression of pathological cardiovascular changes; it has a favorable impact on the respiratory function, is well tolerated, easy to use, and may be considered as the best antihypertensive drug in patients with co-morbid HTN and BA.

Key words: arterial hypertension, bronchial asthma, diastolic heart dysfunction, endothelial dysfunction, Ramipril, Irbesartan

For citation: Pribylov SA, Pribylova NN, Makhova OYu, Barbashina TA, Krasovskaia AO. Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(3):274-281. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-274-281.

Введение

Важнейшие внутренние заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), бронхиальная астма (БА) в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. В последние годы активно изучается проблема коморбидности.

Определение коморбидности впервые дал американский врач Feinstein A. R. в 1970 году [1].

Он полагал, что «коморбидность — это любая отдельная нозологическая форма, существовавшая, существующая или могущая появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента».

Чуть позже Кейт Нададь-Гинард дал другое определение коморбидности: «Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени

вне зависимости от активности каждого из них» [2]. Это определение, несомненно, более удачно, поскольку позволяет констатировать факт существования нескольких заболеваний у одного больного. И это можно рассматривать как дополнительный фактор значительно изменяющий течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, что затрудняет лечебно-диагностический процесс.

Как известно, сочетание сердечной и легочной патологии у одного пациента приводит к формированию синдрома взаимоотношения с соответствующими клиническими особенностями болезни, обуславливающими необходимость в новых подходах в диагностике и, особенно, в тактике лечения таких больных [3, 4]. На сегодняшний день сердечно-сосудистая патология является основным состоянием, которое сопутствует бронхолегочной патологии, и, вероятно, является как самым частым, так и самым серьезным недугом, сосуществующим с ней [5, 6].

По данным Всемирной организации здравоохранения, Россия занимает лидирующее место по уровню заболеваемости и смертности от АГ, которая констатируется у 40% взрослого населения.

При сочетании АГ и БА формируются нарушения центральной и легочной гемодинамики с ремоделированием левых и правых камер сердца, при этом в качестве единого патогенетического звена кардиоваскулярных и кардиореспираторных осложнений следует рассматривать в первую очередь эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [7–9]. В условиях сочетанной кардиореспираторной патологии появляются трудности в назначении антигипертензивной и противовоспалительной терапии, в частности из-за негативного действия на бронхолегочную систему β -адреноблокаторов и на сердечно-сосудистую систему глюкокортикоидов, β_2 -адреномиметиков.

Существующие в литературе данные недостаточно четко описывают особенности формирования сердечно-сосудистых нарушений и механизмы развития ЭД в условиях наличия сочетанной кардиореспираторной патологии. Не отражены в полной мере вопросы взаимосвязи с процессами системного воспаления и ЭД, что требует проведения дальнейших исследований [10]. Результаты наших предыдущих работ показали, что на способность эндотелия к вазодилатации влияла совокупность факторов: нарушение функции миокарда, ожирение, длительность АГ, БА.

Таким образом, проблема ЭД и легочной гипертензии (ЛГ) при сочетании АГ и БА остается актуальной, как и выбор оптимальной антигипертензивной терапии у такой большой когорты пациентов.

Цель исследования — изучить особенности сердечной и легочной гемодинамики, механизмы формирования ЭД и их коррекцию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприлом «Тритаце» («Санофи-Авентис», Италия) и блокатором рецептора ангиотензина II (БРА) ирбесартаном «Апровель» («Санофи», Франция) у больных АГ в сочетании с БА.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 126 пациентов. Пациенты были ознакомлены со структурой исследования, целью, задачами, информированы о проведении диагностических процедур. Исследование проводилось простым рандомизированным открытым проспективным способом. Рандомизация проводилась по следующим стратификационным критериям: по возрасту и гендерным особенностям, длительности и тяжести заболеваний. Основную группу составили 80 пациентов с БА средней степени тяжести в сочетании с АГ 1–2 степени. При дальнейшем углубленном обследовании пациенты распределены на две подгруппы: для лечения «Тритаце» 5 мг/сут ($n = 40$) и «Апровелем» в дозе 150 мг/сут ($n = 40$). Антигипертензивная терапия проводилась на фоне ингаляционной бронхолитической и противовоспалительной терапии БА (формотерол и будесонид «Симбикорт» 160/4,5 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки, ипратропия бромид и фенотерол «Беродуал» с амброксолом «Лазолван» через небулайзер). Через неделю при недостижении целевого уровня артериального давления (АД) ($> 140/90$ мм рт. ст.) доза «Тритаце» или «Апровеля» титровалась (до 10 и 300 мг/сут соответственно).

Средний возраст больных составил $52,9 \pm 4,2$ года. Среди больных преобладали женщины — 68%, отмечен рост коморбидности с возрастом.

Для оценки клинико-функциональных особенностей сочетанного течения АГ и БА было обследовано три контрольные группы пациентов: лица с АГ 1, 2 степени ($n = 15$), с БА средней степени тяжести и нормальным уровнем АД ($n = 15$), здоровые люди без АГ и БА ($n = 16$).

Программа инструментального обследования была расширена за счет проведения эхокардиографического сканирования на аппаратах «Aloka 1700» (Япония), «LOGIQ 500» (Германия) с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 МГц. Учитывались морфофункциональные показатели левого и правого желудочков: конечный систолический размер (КСР, см), конечный диастолический размер (КДР, см), толщина миокарда межжелудочковой перегородки (ТММЖП, см), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см), толщина

передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ, см); масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²), фракция выброса (ФВ, %), конечный систолический объем (КСО, мл), конечный диастолический объем (КДО, мл), пиковая скорость фазы раннего диастолического наполнения (Е, м/сек), пиковая скорость фазы позднего диастолического наполнения (А, м/сек), отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения между собой (Е/А), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) и другие.

Определяли степень эндотелийзависимой вазодилатации сосудов при проведении функциональных проб по D.S. Celermajer с соавторами (1992) [11]. Линейным датчиком 10 МГц измерялась вазомоторная реакция плечевой артерии (ПА) при манжеточной пробе с реактивной гиперемией. Оценивали уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в этилендиаминтетраацетате (ЭДТА)-плазме с помощью иммуноферментного анализа (набор «Biomedica», категория № 442–0052 (Arkray, Япония)) [12].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Для описания нормально распределенных количественных признаков использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака был определен критерий Стьюдента для независимых групп. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону. Различия считались значимыми при $p < 0,05$; $0,05 < p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку регрессионного коэффициента r . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В связи с тем, что при обострении заболевания у больных БА с выраженной дыхательной недостаточностью было затруднено выполнение и интерпретация специальных инструментальных методов, используемых для оценки степени ЛГ (ультразвуковое исследование сердца, доплерэхокардиография и другие), мы использовали данные, полученные в период наступления стабилизации клинического состояния у больных БА, когда уменьшалось число приступов удушья, улучшались показатели объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)

и пикфлоуметрии, и был возможен комплаенс с пациентами. При сравнении 2 групп пациентов с БА без АГ и наличием АГ анамнестически выяснилось, что неконтролируемая или частично контролируемая БА (GINA, 2007, 2013) [13] регистрировалась в 3,2 раза чаще при коморбидной патологии, что диктует необходимость обязательной коррекции АД у больных БА для более быстрого достижения контроля над БА.

Клинические признаки ЛГ регистрировались далеко не у всех больных БА: увеличение правой границы сердца найдено у трети больных (35,2%), эпигастральная пульсация — у 27,3%, акцент 2-го тона на легочной артерии (ЛА) — у 32,3%. В группе пациентов с коморбидной патологией (80 больных) отмечалась повышение этих показателей: расширение правой границы сердца диагностировано у половины больных (52,1%), эпигастральная пульсация — у 38,4%, акцент 2-го тона на ЛА — у 42,4%. Нарушение ритма в наших исследованиях, как и в наблюдениях других авторов (Чучалин А. Г., Никитин Ю. П.), встречались редко [14, 15]. Фибрилляция предсердий найдена у 0,8%, правожелудочковая экстрасистолия — у 2,8% пациентов. Однако при сочетании БА с АГ эти показатели значительно возрастали: фибрилляция предсердий — у 9,8%, экстрасистолия, преимущественно правожелудочковая — у 12,8% пациентов. Наиболее часто у больных со смешанной патологией регистрировалось отклонение электрической оси сердца вправо (25,2% пациентов). Итак, общая характеристика материала по историям болезни больных БА и БА в сочетании с АГ позволяет заключить, что физикальные, электрокардиографические и ультразвуковые критерии ЛГ диагностируются намного чаще у больных с коморбидной патологией, но рутинные диагностические возможности чрезвычайно ограничены для выявления ранних стадий ЛГ.

При анализе эхокардиографических показателей у пациентов с АГ и БА было выявлено существенное увеличение: левого предсердия (ЛП) до $3,7 \pm 0,05$ см, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) $1,14 \pm 0,02$ см, толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) $1,62 \pm 0,02$ см, конечно-диастолического объема (КДО) до $148,55 \pm 3,0$ мл ($118,30 \pm 2,1$ мл в группе здоровых лиц), конечно-систолического объема (КСО) $42,94 \pm 1,73$ мл, увеличение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) до $28,19 \pm 2,32$ мм рт. ст., индекса массы миокарда (ИММ) $140,58 \pm 29,17$ г/м², правого предсердия (ПП) $3,08 \pm 0,06$ см, правого желудочка (ПЖ) $2,92 \pm 0,05$ см. В таблице 1 приведены исходные показатели диастолической функции сердца, полученные при изучении трансмитрального кровотока.

**ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Показатель	АГ 1, 2 степени и БА средней степени (n = 80)	АГ 1, 2 степени (n = 15)	БА средней степени (n = 15)	Здоровые респонденты (n = 16)
VE, м/с	0,68 ± 0,04*^#	0,71 ± 0,04*#	0,78 ± 0,07*	0,62 ± 0,06
VA, м/с	0,81 ± 0,03*^	0,86 ± 0,04*#	0,81 ± 0,02*	0,35 ± 0,03
E/A	0,78 ± 0,02*^#	0,87 ± 0,02*#	0,96 ± 0,04*	1,48 ± 0,03

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; VE — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; VA — скорость позднего диастолического наполнения; * — $p < 0,01$ по сравнению со здоровыми респондентами; ^ — $p < 0,01$ по сравнению с группой артериальной гипертензии; # — $p < 0,01$ по сравнению с группой с бронхиальной астмой.

Анализ полученных данных показал, что в группе больных АГ и группе больных АГ в сочетании с БА наблюдалось снижение пика E и компенсаторное увеличение пика A, а, следовательно, уменьшение соотношения E/A (до $0,78 \pm 0,02$ в группе с микст-патологией), что являлось главным показателем развивающейся диастолической дисфункции сердца.

Оценка сосудодвигательной функции ПА у больных полиморбидной патологией показала, что исходный диаметр ПА изменен ($3,4 \pm 0,7$ мм), существенно снижена систолическая и диастолическая скорость кровотока в ПА и через 1, 2, 3 минуты после снятия манжеты у 2,3 % пациентов определялась патологическая вазоконстрикция, в 3,5 раз превосходящая показатель группы контроля (8,3 %). Это свидетельствует о важной роли БА в развитии сосудистого повреждения. Резкое замедление скорости кровотока при исходно узком диаметре ПА у пациентов с БА и АГ свидетельствует о развитии ЭД, что может быть связано с формированием необратимых структурных изменений в эндотелии, с выраженностью воспаления, а также с повышением вязкости крови, наблюдающемся при гипоксии.

Основной показатель ЭД — концентрация ЭТ-1 ($0,74 \pm 0,07$ фмоль/л) регистрировалась выше в группе больных, у которых наблюдалось более выраженное нарушение реакции эндотелия на реактивной гиперемии, то есть у больных при сочетании АГ и БА, что в 3,3 раза больше нормы.

Результаты наших исследований показали, что на состояние эндотелиальной функции влияла совокупность факторов: нарушение функции миокарда, ожирение, длительность АГ, БА, выраженность бронхообструктивных нарушений, повышение среднего давления в ЛА, уровня ЭТ-1 [2].

В группе пациентов с АГ и БА с патологической вазоконстрикцией регистрировались более высокие показатели СрДЛА ($35,3 \pm 0,2$ мм рт. ст.) в сравнении с группой больных, у которых при проведении

пробы с реактивной гиперемией была установлена недостаточная вазодилатация (СрДЛА $26,0 \pm 1,1$ мм рт. ст., $p < 0,01$).

В результате 2-месячной терапии ирбесартаном и рамиприлом в обеих подгруппах отмечалось снижение АД. У пациентов с сочетанием АГ и БА на фоне приема «Апровеля» выявлено значимое снижение систолического АД со 162 до 129 мм рт. ст., диастолического АД — с 97 до 83 мм рт. ст. При фармакотерапии «Тритаце» зарегистрировано значимое снижение систолического АД со 164 до 139 мм рт. ст., диастолического АД — с 98 до 88 мм рт. ст. За два месяца лечения compliance больных в группе лиц, получавших «Апровель», составила 91 %.

Анализируя влияние рамиприла и ирбесартана на эхокардиографические показатели, было выявлено уменьшение объемных размеров: ЛП сократилось на 8 % (6 %); КДО уменьшился на 10 % (9 %); КСО уменьшился на 11 % (10 %) соответственно; на 30 % (29 %) снизилось СрДЛА (табл. 2).

В результате лечения больных АГ в сочетании с БА в течение 2 месяцев «Тритаце» количество лиц с патологической вазоконстрикцией сократилось в 2 раза, вазодилатация ПА более 10 % наблюдалась у 52 %. Однако лечение «Апровелем» привело к лучшим результатам: в 2,2 раза выросло число больных с нормальной вазодилатирующей функцией (с 30 до 68 %) и сократилось количество пациентов с вазоконстрикцией в 5,5 раз (с 39 до 7 %).

Таким образом, применение рамиприла и ирбесартана у больных АГ с БА позволило восстановить нарушенную сосудодвигательную функцию эндотелия.

По уровню ЭТ-1 на момент поступления обе подгруппы пациентов с АГ и БА практически не отличались: 0,73 фмоль/мл для подгруппы «Тритаце» и 0,73 фмоль/мл для подгруппы «Апровель». Через 2 месяца лечения наблюдалось значимое снижение уровня ЭТ-1 в крови в подгруппах с «Тритаце»

до 0,30 фмоль/мл, с «Апровелем» — 0,29 фмоль/мл соответственно (табл. 3).

В изучаемых подгруппах пациентов с АГ и БА отмечен одинаковый прирост пика Е (на 0,04 см/с), что отразило снижение жесткости миокарда левого желудочка во время диастолы ЛП при лечении обоими препаратами. В то же время зарегистрировано более выраженное снижение скорости трансмитрального кровотока во время систолы предсердий в подгруппе больных, леченных рамиприлом. Выраженный эффект рамиприла на диастолическую дисфункцию гипотетически связан с липофильностью этого препарата и хорошим проникновением его в сердечную мышцу с блокадой тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В группе больных, принимавших «Апровель», отмечено потенцирование положительных сдвигов параметров функции внешнего дыхания (ФВД), сопровождающихся существенным повышением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), индекса Тиффно и объема форсированного выхода за 1 секунду. Применение в качестве антигипертензивного пре-

парата «Тритаце» менее целесообразно у больных с АГ и БА в связи с появлением и усилением сухого кашля у 12% пациентов с АГ и БА, подобных побочных эффектов при лечении «Апровелем» не наблюдалось.

Обсуждение

Ассоциация БА и АГ усугубляет дисфункцию миокарда, характеризуется более выраженной ЭД, что в свою очередь увеличивает частоту неконтролируемой БА и способствует увеличению сроков достижения целевого уровня АД. Наше исследование свидетельствует о том, что коморбидные болезни влияют на течение друг друга, однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной.

Допплерэхокардиографическое динамическое исследование систолической и диастолической дисфункции сердца и расчет степени ЛГ рекомендуется использовать у всех больных с коморбидной патологией (при сочетании БА и АГ) для ранней диагностики и лечения сердечной недостаточности.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Показатель	До лечения рамиприлом (n = 40)	После лечения рамиприлом (n = 35)	До лечения ирбесартаном (n = 40)	После лечения ирбесартаном (n = 38)
ЛП, см	3,6 ± 0,03	3,3 ± 0,03*	3,7 ± 0,02	3,5 ± 0,02*
ТМЖП, см	1,3 ± 0,02	1,23 ± 0,02	1,34 ± 0,12	1,29 ± 0,16
КДО, мл	148,4 ± 3,6	133,1 ± 2,9*	145,2 ± 4,3	131,7 ± 4,1*
КСО, мл	58,8 ± 3,2	52,4 ± 3,8*	60,1 ± 3,2	54,3 ± 2,8*
ПЖ, см	2,6 ± 0,22	2,5 ± 0,25	2,7 ± 0,25	2,6 ± 0,30
ПП, см	3,3 ± 0,28	3,1 ± 0,3	3,5 ± 0,28	3,3 ± 0,5
СрДЛА, мм рт. ст.	29,9 ± 3,1	20,9 ± 3,4*	31,2 ± 3,0	22,1 ± 3,6*

Примечание: ЛП — левое предсердие; ТМЖП — толщина миокарда межжелудочковой перегородки; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; СрДЛА — среднее давление в легочной артерии; * — $p < 0,05$ значимые различия до и после лечения.

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИРБЕСАРТАНОМ И РАМИПРИЛОМ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭНДОТЕЛИН-1 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Показатель	Рамиприл		Ирбесартан	
	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 35)	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 38)
ЭТ-1, фмоль/мл	0,73	0,30*	0,73	0,29*
VE, м/с	0,77 ± 0,17	0,81 ± 0,11*	0,76 ± 0,16	0,80 ± 0,14*
VA, м/с	0,87 ± 0,15	0,80 ± 0,14*	0,86 ± 0,14	0,83 ± 0,13*
Е/А	0,78 ± 0,17	1,01 ± 0,18*^	0,79 ± 0,15	0,98 ± 0,21*

Примечание: ЭТ-1 — эндотелин-1; * — $p < 0,05$ значимые различия до и после лечения; ^ — $p < 0,05$ значимые межгрупповые различия.

У больных с АГ 1–2 степени в сочетании с БА средней степени тяжести впервые доказано позитивное комплексное влияние антигипертензивной монотерапии рамиприлом («Тритаце», Sanofi) на фоне базисного лечения БА на ЭД, выразившееся в уменьшении уровня ЭТ-1 в плазме крови, нормализации вазодилатирующей функции ПА у 52 % пациентов, уменьшении в 2 раза патологической вазоконстрикции (с 40 до 20 %), с существенным увеличением скорости раннего диастолического наполнения левого (на 15 %) и правого (на 12,4 %) желудочков сердца и снижении скорости позднего диастолического наполнения их на 8,8 и 14 % соответственно с ростом соотношения Е/А. Однако терапия рамиприлом не всегда является хорошо переносимой при БА: у 12 % больных с сочетанной патологией было отмечено усиление сухого кашля, что, возможно, может послужить поводом к необоснованному усилению бронхолитической терапии и низкой приверженности пациентов к лечению.

В результате сравнительной оценки показано позитивное влияние терапии антагонистом ангиотензина II ирбесартаном («Апровель», Sanofi) на фоне базисного лечения БА на ЭД с нормализацией уровня ЭТ-1 в плазме крови и вазодилатирующей функции ПА у 68 % больных с сокращением в 5,6 раза у них патологической вазоконстрикции. Зарегистрировано позитивное влияние лечения ирбесартаном на диастолическую функцию сердца с ростом соотношения Е/А, с быстрым достижением целевого уровня АД, снижением ЛГ и улучшением показателей функции внешнего дыхания, повышением качества жизни у больных АГ в сочетании с БА.

Оба препарата, ирбесартан и рамиприл, в нашем исследовании показали влияние на замедление прогрессирования патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, однако прослеживалась четкая тенденция к худшей переносимости больными терапии рамиприлом, нежели ирбесартаном, что выражалось в более негативном влиянии на функцию легких и большем количестве эпизодов сухого кашля у 12 % пациентов. Иными словами, использование иАПФ в эффективных дозах оказывается менее безопасным для больных с бронхолегочной патологией, нежели применение БРА в максимальных дозах с доказанной сходной сопоставимой эффективностью, что лишает иАПФ их важнейшего аргумента в пользу того, чтобы стать альтернативой БРА у этой когорты больных.

Выводы

Ирбесартан эффективно обеспечивал стабильный и надежный контроль АД, замедлял прогрес-

сирование патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, положительно влиял на функцию внешнего дыхания и характеризовался наиболее высокой приверженностью пациентов к лечению, поэтому может быть оптимальным выбором препарата при лечении АГ у пациентов с БА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Feinsein AR. Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chron Disease*. 1970;23(7):455–468.
2. Nadal Ginard K. When one interferes with the other — comorbidity on the topic of the day. *New medicine of the millennium*. 2012;6:22–24.
3. Ширинский В. С., Ширинский И. В. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал* 2014;29(1):7–11. [Shirinsky VS, Shirinsky IV. Comorbid diseases as a topical issue in clinical medicine. *Siberian Medical Journal*. 2014;29(1):7–11. In Russian].
4. Павленко В. И., Колосов В. П., Нарышкина С. В. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск, 2014. [Pavlenko VI, Kolosov VP, Naryshkina SV. Peculiarities of comorbid course, prognosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Blagoveshchensk*. 2014. In Russian].
5. Гаврисюк В. К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой. *Украинский пульмонологический журнал*. 2000;2:31–32. [Gavrisyuk VK. Cardiovascular system disorders in patients with bronchial asthma. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2000;2:31–32. In Russian].
6. Прониченко Л. В., Маль Г. С. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальные исследования*. 2011;10(1):144–147. [Pronichenko LV, Mal GS. Morphological and functional features of cardiovascular and respiratory systems in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental Studies*. 2011;10(1):144–147. In Russian].
7. Енисеева Е. С., Сизых Т. П. Состояние гемодинамики и диастолическая функция правого желудочка у больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 1995;67(8):39–42. [Eliseeva ES, Sizykh TP. Hemodynamics and diastolic function of the right ventricle in patients with bronchial asthma. *Therapeutic Archives*. 1995;67(8):39–42. In Russian].
8. Прибылов С. А., Жидких Б. Д., Прусакова О. Ю., Мустах А. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009;4:80–89. [Pribylov SA, Zhidkikh BD, Prusakova OI, Mustak A. Pulmonary hypertension and diastolic dysfunction of the heart in elderly patients with bronchial asthma and COPD. *Kursk Journal of Research and Practice «Man and Health»*. 2009;4:80–89. In Russian].
9. Прусакова О. Ю. Коррекция эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой [Internet]. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;6. URL: <http://www.>

science-education.ru/100–4957. [Prusakova OI. Correction of endothelial dysfunction, pulmonary hypertension in patients with arterial hypertension with coexisting bronchial asthma. *Modern Problems of Science and Education*. 2011;6. Available at: <http://www.science-education.ru/100–4957>. In Russian].

10. Кравчун П. Г., Делевская В. Ю. Взаимосвязь бронхообструкции с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(4):48–53. [Kravchun PG, Delevskaya VI. The relation of bronchial obstruction with diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension with coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2014;13(4):48–53. In Russian].

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

12. Бахтияров Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия. *Российский кардиологический журнал*. 2004;2(46):20–24. [Bakhtiyarov RZ. Modern methods of studying endothelial function. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2004;2(46):20–24. In Russian].

13. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2014): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>; 2014.

14. Бронхиальная астма. В 2 т. под ред. А. Г. Чучалина. М.: Агар, 1997. 432 с. [Bronchial asthma. In 2 v. ed. by A. G. Chuchalin. Moscow: Agar, 1997. p. 432. In Russian].

15. Никитин Ю. П., Кузнецова А. А., Малютин С. К., Симонова Г. И. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов Q-T и R-R в общей популяции Новосибирска. *Кардиология*. 2002;2:76–83. [Nikitin YuP, Kuznetsov AA, Malyutina SK, Simonova GI Prognostic value of duration and variability of Q-T and R-R intervals in general population of Novosibirsk. *Kardiologiya*. 2002;2:76–83. In Russian].

Информация об авторах

Прибылов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Прибылова Надежда Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Махова Олеся Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Барбашина Татьяна Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Красовская Анастасия Олеговна — преподаватель кафедры русского языка и культуры речи ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ.

Author information

Sergei A. Pribylov, MD, Professor, Head, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Nadezhda N. Pribylova, MD, Professor, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Olesya Yu. Makhova, PhD, Teaching Assistant, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Tatiana A. Barbashina, PhD, Assistant Professor, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Anastasiya O. Krasovskaya, Lecturer, Department of the Russian Language and Culture of Speech, International Faculty, Kursk State Medical University.

Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением

О. Н. Чевплянская, М. В. Дударев, А. В. Мельников

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

Контактная информация:

Чевплянская Оксана Николаевна,
ГБОУ ВПО «Ижевская ГМА» Минз-
драва России, ул. Коммунаров, д. 281,
Ижевск, Россия, 426034.
Тел.: +7(3412)52-62-01.
Факс: +7(3412)65-81-67.
E-mail: chevoks@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
17.01.16 и принята к печати 01.06.16.

Резюме

Актуальность. Популяционные исследования продемонстрировали наличие прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых осложнений. Повышение АД (даже в пределах высоких нормальных значений) у молодых сопряжено с ранним вовлечением в процесс органов-мишеней. Вместе с тем начальные структурно-функциональные изменения миокарда при повышении АД изучены недостаточно. Современные возможности ультразвуковой диагностики (появление широкополосных высокочастотных трансторакальных датчиков, внедрение технологии второй тканевой гармоники, развитие методики «speckle tracking» эхокардиографии) позволяют оценить состояние коронарного кровотока и выявить наиболее ранние признаки дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ). **Цель исследования** — оценить продольную деформацию ЛЖ и состояние кровотока на уровне передней нисходящей артерии (ПНА) и перфорантных артерий (ПА) у молодых пациентов с высоким нормальным АД (ВНАД). **Материалы и методы.** В исследование включено 43 мужчины в возрасте от 18 до 27 лет, в зависимости от уровня офисного АД разделенных на 2 группы: в первую вошли пациенты с ВНАД, во вторую — лица с оптимальными и нормальными значениями АД. Всем проводилось стандартное физикальное обследование; состояние сердца оценивалось по данным трансторакальной эхокардиографии. В импульсном доплеровском режиме осуществлялась регистрация спектров потока в ПНА и в верхушечной ПА. Функциональное состояние миокарда ЛЖ оценивалось методом «speckle tracking» эхокардиографии с анализом глобальной продольной деформации. **Результаты.** Традиционные параметры, характеризующие состояние систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ВНАД были сопоставимы с таковыми у здоровых людей. В группе лиц с предгипертензией зафиксировано значимое снижение глобальной продольной сократимости, при этом значения данного показателя обратно коррелировали с уровнем систолического АД. У пациентов с ВНАД зарегистрировано значимое снижение максимальной диастолической скорости кровотока в ПА. **Выводы.** Наиболее ранним доклиническим маркером сократительной дисфункции миокарда у лиц с ВНАД является снижение глобального

продольного стрейна. У пациентов с предгипертензией отмечается снижение максимальной скорости диастолического кровотока в перфорантных артериях.

Ключевые слова: высокое нормальное артериальное давление, глобальная продольная деформация, коронарный кровоток

Для цитирования: Чевпянская О. Н., Дударев М. В., Мельников А. В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):282–290. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290.

Strain rate and the coronary blood flow in patients with high normal blood pressure

O. N. Chevplyanskaya, M. V. Dudarev, A. V. Mel'nikov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Corresponding author:

Oksana N. Chevplyanskaya,
Izhevsk State Medical Academy,
281 Kommynarov street, Izhevsk,
426034 Russia.
Phone: +7(3412)52–62–01.
Fax: +7(3412)65–81–67.
E-mail: chevoks@yandex.ru

Received 17 January 2016;
accepted 1 June 2016

Abstract.

Background. The population studies demonstrated the direct relationship between blood pressure (BP) level and risk of cardiovascular complications. The BP elevation (even within high normal values) in the young adults is associated with early involvement of target organs. Moreover, the initial myocardial structural and functional changes associated with BP increase are not studied completely. Modern ultrasound diagnostic opportunities (development of high frequency broadband transthoracic transducer, implementation of Tissue harmonic imaging and development of “speckle tracking” echocardiography method — STE) allow to assess the coronary blood flow status and to reveal the earliest signs of left ventricle (LV) myocardial dysfunction. **The aim of our study** is to assess the LV longitudinal deformation and coronary blood flow at the level of left anterior descending (LAD) artery and perforant arteries (PA) in young patients with high normal BP (HNBP). **Design and methods.** The study involved 43 men aged 18–27 years old, who were divided into 2 groups depending on office BP level. The first group consists of the subjects with HNBP, the second group included persons with optimal and normal BP values. The standard physical examination was performed in all patients. Heart condition was assessed by transthoracic EchoCG data. The registration of blood flow spectrum in LAD and in apical PAs was performed by impulse Doppler regimen. LV functional status was assessed by STE with global longitudinal strain analysis. **Results.** The traditional parameters of systolic and diastolic LV function were comparable in patients with HNBP and in healthy subjects. In patients with prehypertension a significant decrease of global strain rate was registered; they negatively correlate with systolic BP. In patients with HNBP the significant decrease of maximal diastolic blood flow rate in PA was registered. **Conclusions.** The earliest preclinical sign of myocardial contractile dysfunction in the subjects with HNBP is the decrease of global longitudinal strain. In patients with prehypertension the decrease of maximal diastolic blood flow rate in performant arteries is found.

Key words: high normal blood pressure, global longitudinal strain, coronary blood flow

For citation: Chevplyanskaya ON, Dudarev MV, Mel'nikov AV. Strain rate and the coronary blood flow in patients with high normal blood pressure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(3):282–290. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается важнейшей медицинской проблемой для большинства стран мира. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России составляет 33,8% и значительно чаще регистрируется у мужчин — в 41,1% [1]. Кроме того, в нашей стране отмечается ежегодное увеличение числа лиц с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) [2]. В длительных популяционных исследованиях убедительно продемонстрировано наличие прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) (начиная со 115/75 мм рт. ст.) и риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также их осложнений [3]. Результаты крупных клинических исследований последних лет свидетельствуют о положительном влиянии более интенсивного, «жесткого» контроля систолического АД (САД) (целевые значения — менее 120–130 мм рт. ст.) на частоту осложнений АГ [4, 5]. Имеются данные, что предгипертензия в молодом возрасте способствует более раннему поражению органов-мишеней [6]; во многом характер дальнейшего течения АГ определяется развитием структурно-функциональной перестройки сердца и сосудов [7].

Как известно, субклиническим признаком поражения миокарда при АГ является гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), подтвержденная данными электрокардиографии или эхокардиографии (ЭхоКГ) [8, 9]. Вместе с тем выявление более ранних начальных структурно-функциональных изменений сердца при повышении АД позволило бы по-новому взглянуть на проблему диспансерного наблюдения за пациентами с ВНАД, а возможно, целесообразности более раннего назначения антигипертензивной терапии. В последние годы значительно возросла роль методов неинвазивной визуализации коронарных артерий. Появление широкополосных высокочастотных трансторакальных ультразвуковых датчиков, внедрение технологии второй тканевой гармоник и эхоконтрастных препаратов позволили получать качественное серошкальное и доплеровское изображение дистальных отделов передней нисходящей и верхушечной артерий [10, 11]. Имеется ряд публикаций о ламинарном кровотоке у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца, не имеющих значимых коронарных стенозов, в ряде крупных исследований изучены доплерографические особенности турбулентного кровотока при стенозах магистральных коронарных артерий [10]. Вместе с тем стоит отметить, что состояние коронарного кровотока в передней нис-

ходящей артерии (ПНА) и перфорантных артериях (ПА) у лиц с предгипертензией на сегодняшний день изучено недостаточно [11, 12].

Серьезные изменения коснулись и методов неинвазивной количественной оценки сократимости миокарда. Продемонстрирована возможность методики «speckle tracking» ЭхоКГ для оценки состояния миокарда на ранних стадиях АГ [13]. Указанный подход имеет ряд преимуществ: отсутствие зависимости от угла сканирования и высокой частоты кадров, высокая точность и воспроизводимость результатов. Методика «speckle tracking» основана на определении скорости движения миокарда при помощи отслеживания акустических маркеров — спеклов, которые представляют собой фрагмент серошкального ультразвукового изображения миокарда размером от 20 до 40 пикселей, с последующей компьютерной обработкой изображения по специальному алгоритму [14]. На сегодняшний день технология «speckle tracking» ЭхоКГ является хорошей альтернативой инвазивным методам диагностики и позволяет оценить глобальную и региональную функции миокарда.

Цель исследования — оценить продольную деформацию ЛЖ и состояние кровотока на уровне ПНА и ПА у молодых пациентов с ВНАД.

Материалы и методы

В обследование включено 43 мужчины в возрасте от 18 до 27 лет. Все пациенты в зависимости от уровня АД были разделены на 2 группы. В 1-ю группу ($n = 30$) вошли пациенты с ВНАД (АД 130–139/85–89 мм рт. ст.). Во 2-ю группу (группу контроля, $n = 13$) включены лица с оптимальными и нормальными значениями АД. Пациенты включались в исследование после трехкратного офисного измерения АД с интервалом в 2–3 минуты (при анализе учитывалось среднее из трех измерений) в ходе двух визитов. По данным анамнеза оценивалась длительность повышения АД.

Критерии включения в исследование: в 1-ю группу включались пациенты с уровнем систолического АД (САД) 130–139 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) 85–89 мм рт. ст., не получавшие ранее антигипертензивной терапии; во 2-ю группу — лица с уровнем САД ≤ 129 мм рт. ст., ДАД ≤ 84 мм рт. ст.; возраст пациентов сравниваемых групп — 18–27 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: АГ, сахарный диабет, патология почек, врожденные и приобретенные пороки сердца, наличие острых заболеваний на момент включения.

Протокол проводимого исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации Ижевской государственной медицинской академии. Протокол заседания № 404 от 25 февраля 2014 года. Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование. Состояние сердца оценивали по данным трансторакальной ЭхоКГ на аппарате экспертного класса General Electric Vivid 7 (GE Healthcare, США) с применением импульсно-волнового и цветного доплера. В М-режиме оценивали толщину задней стенки ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки. В ходе исследования определяли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). За критерий гипертрофии миокарда ЛЖ принимали значение ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ [8]. Оценивали объемы левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП) ($V_{\text{ЛП}}$, $V_{\text{ПП}}$) и их индексированные показатели в пересчете на площадь поверхности тела (ППТ). Для оценки диастолической функции ЛЖ оценивали отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A), время замедления раннего диастолического трансмитрального потока (DTE), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), рассчитывалось отношение E к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E/E'). Всем пациентам проводился расчет давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ($\text{ДЗЛА} = 1,9 + 1,24 \times (E/E')$, где E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, E' — максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана [15]. Определяли конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. Систолическую функцию считали нормальной при ФВ ЛЖ $> 50\%$ [9].

Исследование коронарного кровотока проводилось с использованием второй тканевой гармоники без эхоконтрастного усиления с помощью трансторакального широкополосного секторного матричного датчика с частотой сканирования 1,7–3,4 МГц. Визуализация ПНА осуществлялась в дистальной трети из модифицированной двух- или пятикамерной позиции из апикального доступа дистальнее передней латеральной папиллярной мышцы [16]. В толще передней стенки верхушечного сегмента осуществлялась визуализация ПА, отходящей от дистального отдела субэпикардальной ПНА. В последующем в импульсном доплеровском ре-

жиме осуществлялась регистрация спектров потока в ПНА и в верхушечной ПА с оценкой интеграла скорости (FVI), максимальной (V_{max}) и средней скоростей (V_{mean}) потоков в период диастолы.

Для функциональной характеристики миокарда ЛЖ использовался метод «speckle tracking» ЭхоКГ и оценивалась глобальная продольная деформация (global longitudinal peak strain, GLPS). Исследование выполнено в В-режиме из трех верхушечных позиций (по длинной оси, двухкамерной и четырехкамерной позиций) с частотой кадров 80–90 в 1 секунду. После анализа продольной деформации для всех верхушечных позиций программой автоматически рассчитывалось значение показателей для всех 17 анализируемых сегментов и значения GLPS. В ходе исследования у всех пациентов достигнута оптимальная визуализация ЛЖ. При наличии артефактов или некорректного расчета проводилась дополнительная запись кинопетли.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Данные описательной статистики представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Межгрупповое сравнение проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных признаков в независимых совокупностях пользовались точным критерием Фишера. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов 1 группы составил $22,6 \pm 2,4$ года, 2 группы — $24 \pm 2,7$ года ($p = 0,19$). Уровень офисного САД в группе пациентов с ВНАД составил 134 (132; 138) мм рт. ст., ДАД — 81 (80; 87) мм рт. ст.; в группе контроля значения САД и ДАД были существенно ниже — 119 (112; 122) мм рт. ст. и 74 (72; 76) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,00001$). Диапазон длительности повышения АД составил от 1 до 7 лет. Между пациентами 1 и 2 групп не выявлено существенных различий по частоте сердечных сокращений: 73,5 (64; 79) и 71,5 (68; 84) ударов в минуту соответственно ($p = 0,98$). Пациенты сравниваемых групп отличались по индексу массы тела (ИМТ): значение показателя у лиц с ВНАД — 25,38 (23,16; 28,44) кг/м^2 , во 2-й группе — 21,65 (18,89; 25) кг/м^2 ($p = 0,034$). Зафиксирована прямая корреляция между значениями САД и ИМТ ($r = 0,54$; $p < 0,05$), а также между длительностью повышения АД и ИМТ ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

Параметр	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 13)	p
КДО ЛЖ, мл	113 (112; 125)	97,5 (76; 110)	0,041
КСО ЛЖ, мл	42,6 (39; 50)	32,5 (23; 40)	0,019
ФВ, %	62 (60; 65)	67,5 (63; 71,5)	нз*
КДР ЛЖ, мм	52 (50,8; 55)	47 (45; 50)	нз*
КСР ЛЖ, мм	30,2 (29; 32)	27,5 (25; 31)	нз*
ИММЛЖ, г/м	82,7 (76,5; 95)	79,6 (73,9; 85,3)	нз*
GLPS, %	-19,4 (-20,1; -18,1)	-21,4 (-22,4; -20,9)	0,0077
V ЛП, мл	42 (36; 54)	41 (71; 77,5)	нз*
V ЛП/ППТ, мл/м ²	22,2 (17,7; 25)	22,6 (17,8; 24,3)	нз*
V ПП, мл	33 (28; 40)	37 (25; 38)	нз*
V ПП/ППТ, мл/м ²	16,2 (14,8; 19)	20,6 (14; 21,7)	нз*
СИ, л/мин/м ² *	3,3 (2,9; 3,4)	3,4 (2,5; 3,7)	нз*
УО, мл*	86,6 (81; 92)	74,5 (64,5; 89,5)	нз*
Е/А	1,43 (1,25; 1,8)	1,44 (1,26; 1,7)	нз*
Е/Е'	4,8 (4,4; 5,4)	4,6 (4,1; 5,4)	нз*
ДЗЛА, мм рт. ст.	7,9 (7,3; 8,4)	7,2 (7,0; 8,2)	нз*
DTE мс	155 (140; 177)	166 (133; 177)	нз*
IVRT, мс	52 (48; 55)	50 (42,5; 52)	нз*

Примечание: ПНА — передняя нисходящая артерия; V_{мах} — максимальная скорость кровотока в диастолу в передней нисходящей артерии; V_{mean} — средняя скорость кровотока в диастолу в передней нисходящей артерии; FVI — интеграл скорости кровотока в передней нисходящей артерии; ПА — перфорантная артерия; V_{мах} — максимальная скорость кровотока в диастолу в перфорантных артериях; V_{mean} — средняя скорость кровотока в диастолу в перфорантных артериях; FVI — интеграл скорости кровотока в перфорантных артериях; СИ — сердечный индекс; УО — ударный объем; нз — различия незначимы (p > 0,05).

Параметры ЭхоКГ пациентов сравниваемых групп представлены в таблице 1.

По данным проведенного исследования ни у одного пациента не было зафиксировано признаков гипертрофии ЛЖ. Значения ИММЛЖ в сравниваемых группах не отличались. У обследованных пациентов не зарегистрировано патологических значений ФВ ЛЖ. Вместе с тем у пациентов 1-й группы зафиксированы более высокие значения КСО ЛЖ и КДО ЛЖ. Традиционные доплер-ЭхоКГ показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ (отношение Е/А трансмитрального кровотока, Е/Е', IVRT, DTE), в группе пациентов с ВНАД не отличались от соответствующих показателей группы контроля. Показатели ДЗЛА в обеих группах исследования были сопоставимы и в пределах нормы.

Особое внимание в исследовании было уделено выявлению «ранних» ЭхоКГ признаков дисфункции миокарда; у всех пациентов оценивалась GLPS методом «speckle tracking» ЭхоКГ. Согласно полученным нами результатам, в группе лиц с пред-

гипертензией значение GLPS было значимо ниже, чем у здоровых (табл. 1, рис. 1). Отметим, что среди пациентов 1-й группы уменьшение GLPS менее -20% отмечалось в 59,3% случаев; в группе сравнения значимого снижения данного показателя зафиксировано не было (p = 0,018).

Проведенный корреляционный анализ в группе пациентов с ВНАД выявил обратную зависимость значений GLPS с уровнем САД (r = -0,72; p < 0,05), а также — длительностью повышения АД (r = -0,75; p < 0,05). Кроме того, зафиксирована обратная корреляция GLPS с КДО ЛЖ (r = -0,54; p < 0,05), КДР ЛЖ (r = -0,48; p < 0,05) и ИММЛЖ (r = -0,47; p < 0,05).

В сравниваемых группах пациентов оценивалась скорость кровотока в дистальных отделах ПНА и ПА (табл. 2, рис. 2). Как свидетельствуют полученные нами данные, у пациентов с ВНАД максимальная скорость диастолического кровотока в ПА была существенно ниже по сравнению с контролем (p < 0,05). В группах обследования не было зарегистри-

ровано различий в значениях средней, максимальной и интегральной скоростей диастолического потока в дистальном отделе ПНА. Уровни САД и ДАД коррелировали с FVI ПНА ($r = 0,45$; $p < 0,05$ и $r = 0,55$; $p < 0,05$ соответственно).

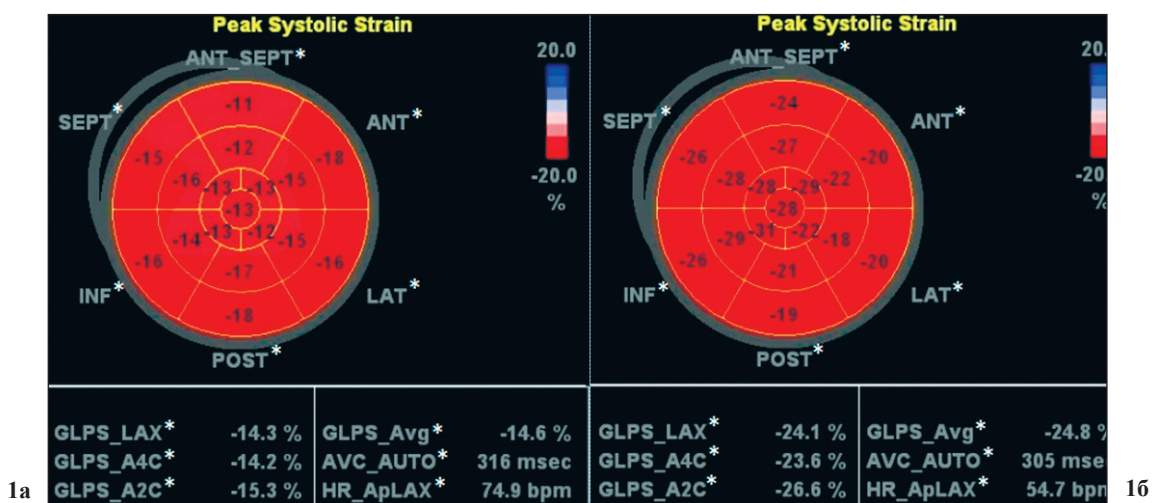
Обсуждение

У пациентов с ВНАД не было зафиксировано признаков гипертрофии ЛЖ, что согласуется с данными исследований, продемонстрировавших, что последняя не является ранним проявлением поражения сердца при повышении АД [17, 18]. Более высокие значения КДО ЛЖ и КСО ЛЖ в 1 группе могут косвенно указывать на преобладание у них гиперкинетического компонента гемодинамики, что согласуется с данными других авторов [18, 19].

Вместе с тем, особенности и природа гемодинамических изменений у данной группы пациентов требует направленного изучения.

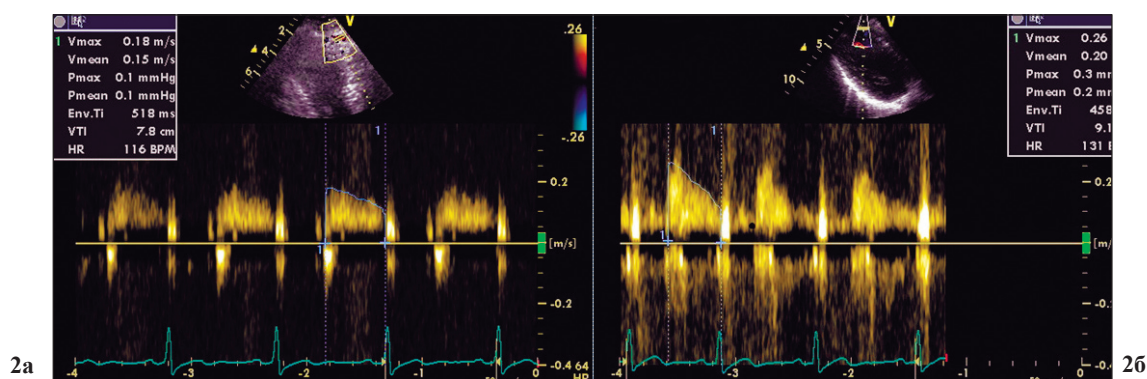
В группе 1 не было выявлено признаков диастолической дисфункции ЛЖ. Стандартная ЭхоКГ позволяет зафиксировать нарушения диастолической функции на развернутой стадии заболевания. При нормальной или незначительно сниженной глобальной сократимости ЛЖ наиболее эффективным методом оценки диастолической дисфункции ЛЖ является оценка соотношения E/E' . Однако в обеих группах исследования параметры E/E' были в пределах нормы. Известно, что при повышении АД в пределах 1-й степени показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ, чаще всего имеют нормальные значения, в связи

Рисунок 1. Глобальная продольная деформация в группах сравнения



Примечание: а — группа высокого нормального артериального давления; б — контрольная группа; ANT-SEPT — передне-перегородочная стенка; ANT — передняя стенка; LAT — боковая стенка; POST — задняя стенка; INF — нижняя стенка; SEPT — межперегородочная стенка; GLPS LAX — глобальная продольная деформация в проекции по длинной оси; GLPS A4C — глобальная продольная деформация в четырехкамерной проекции; GLPS A2C — глобальная продольная деформация в двухкамерной проекции; GLPS Avg — глобальная продольная деформация усредненная; AVC AUTO — время от зубца Q до закрытия аортального клапана; HR ApLAX — частота сердечных сокращений в пятикамерной проекции.

Рисунок 2. Максимальная диастолическая скорость кровотока в перфорантных артериях в группах сравнения



Примечание: а — группа высокого нормального артериального давления; б — контрольная группа.

ПАРАМЕТРЫ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

Параметр	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 13)	p
ПНА			
$V_{\max}$, см/с*	22 (18; 25)	22 (18; 24,5)	нз*
V_{mean} , см/с*	15 (14; 17)	15 (12; 16,5)	нз*
FVI, см*	6,8 (5,8; 8,6)	6,0 (5,4; 6,5)	нз*
ПА			
$V_{\max}$, см/с*	21 (20; 24)	25 (22,5; 25,5)	0,024
V_{mean} , см/с*	14 (12; 16)	17 (13,5; 18,5)	нз*
FVI, см*	6,5 (5,6; 7,4)	7,1 (5,4; 8,3)	нз*

Примечание: ПНА — передняя нисходящая артерия; $V_{\max}$ — максимальная скорость кровотока в диастолу в передней нисходящей артерии; V_{mean} — средняя скорость кровотока в диастолу в передней нисходящей артерии; FVI — интеграл скорости кровотока в передней нисходящей артерии; ПА — перфорантная артерия; $V_{\max}$ — максимальная скорость кровотока в диастолу в перфорантных артериях; V_{mean} — средняя скорость кровотока в диастолу в перфорантных артериях; FVI — интеграл скорости кровотока в перфорантных артериях; нз — различия незначимы; * — $p < 0,05$.

с чем их использование становится недостаточно информативным [20]. ФВ — традиционный показатель систолической функции ЛЖ, как правило, остается сохранной у подавляющего большинства больных АГ [21]. Согласно результатам нашего исследования, у пациентов с ВНАД ФВ также остается сохранной, хотя и несколько ниже, чем у здоровых. Кроме того, отметим, что ФВ в большей степени характеризует не собственно сократимость (контрактильность) ЛЖ, а изменение его объема в зависимости от фазы сердечного цикла.

Современные методы ультразвуковой диагностики позволяют зарегистрировать более ранние признаки поражения сердца при повышении АД. Весьма перспективным в этом отношении представляется метод «speckle tracking» ЭхоКГ, позволяющий объективно, а главное — количественно представить глобальную и регионарную функцию миокарда на основе оценки деформации [22]. Наиболее чувствительным параметром, характеризующим систолическую функцию, является GLPS: у 60% больных АГ регистрируется снижение GLPS еще до развития признаков гипертрофии ЛЖ [23], что может свидетельствовать о субэндокардиальной дисфункции вследствие фиброза и микрососудистых нарушений [14]. В норме GLPS составляет в среднем –20% [24]. По данным метаанализа, нормальные значения GLPS варьируют в широком диапазоне от –15,9 до –22,1%, составляя в среднем –19,7% [25]. Однако стоит отметить, что средний возраст пациентов, включенных в метаанализ, составил 47 ± 11 лет. В ряде исследований было продемонстрировано снижение значений продольной деформации с возрастом [26, 27]. Кроме того, в ряде

исследований, представленных в метаанализе, в группу здоровых вошли пациенты с ВНАД, у которых могли быть доклинические признаки дисфункции миокарда. Согласно данным ряда авторов, снижение GLPS коррелирует с уровнем САД [25]. По нашему мнению, снижение GLPS ЛЖ у пациентов с ВНАД является наиболее ранним маркером механической дисфункции ЛЖ, появляющимся до развития диастолической дисфункции и формирования гипертрофии ЛЖ.

Современные ультразвуковые технологии достаточно информативны и в отношении визуализации ПНА и ПА. Проведенные ранее исследования продемонстрировали, что параметры коронарного кровотока по данным трансторакальной ЭхоКГ коррелируют с таковыми при проведении внутрисосудистой ультразвуковой диагностики [28]. Оценка состояния коронарного кровотока при АГ имеет важное клиническое и прогностическое значение [29]. Многие аспекты коронарной гемодинамики у пациентов с повышенным АД изучены недостаточно. По данным ряда исследователей, у больных с длительным анамнезом АГ и сформировавшейся гипертрофической кардиомиопатией линейная скорость диастолического кровотока в ПНА и верхушечных ПА значимо выше таковой у практически здоровых лиц [10, 11, 29]. По нашим данным, у пациентов с ВНАД, напротив, зафиксировано снижение максимальной диастолической скорости кровотока в ПА. По-видимому, данный феномен обусловлен изменениями механизмов регуляции коронарной гемодинамики, что, возможно, связано с недостаточностью компенсаторных механизмов (вазодилатация), а также, возможно, с начальными признаками

ремоделирования сосудистой стенки на ранних этапах формирования АГ. Повышение АД приводит к нарушению гемодинамики, в том числе к напряжению сдвига на эндотелий, его функциональному и структурному повреждению [30]. Напряжение сдвига является физиологическим стимулятором для высвобождения вазодилатирующих факторов, прежде всего оксида азота и простациклина [31, 32]. В свою очередь активация синтеза оксида азота и простациклинов приводит к поток-зависимой вазодилатации (расширению ПА в ответ на рост кровотока) [31]. Вместе с тем данные предположения требуют дальнейших исследований.

Выводы

1. Наиболее ранним доклиническим маркером сократительной дисфункции миокарда у лиц с ВНАД является снижение глобальной продольной деформации.

2. У пациентов с предгипертензией отмечается снижение максимальной скорости диастолического кровотока в перфорантных артериях.

Конфликт интересов. / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;4:4–14. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infection diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;4:4–14. In Russian].
2. Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). Современные технологии в медицине. 2013;5(2):38–46. [Fomin IV, Badin YV, Polyakov DS, Belenkov JuN, Mareev VJu, Ageev FT et al. Prehypertension: how often this cardiovascular condition occurs in citizens of European Russia (EPOCH-AN, 2002–2007). *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine = Modern Technologies in Medicine*. 2013;5(2):38–46. In Russian].
3. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах. Тер. арх. 2013;85(1):4–10. [Chazova IE, Oshchepkova EV. Results of implementation of a hypertension control program in Russia in 2002–2012. *Ter Arkh*. 2013;85(1):4–10. In Russian].
4. Jackson T, Jeff D, Paul K, Joni K, Kaycee M, Michael V et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116.

5. Lv J, Neal B, Ehteshami P, Ninomiya T, Woodward M, Rodgers A et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2012;9(8): e1001293.

6. Ефремушкин Г. Г., Филиппова Т. В., Харлова А. Г., Дехарь В. В. Морфофункциональное состояние сердца и магистральных артерий у лиц молодого возраста с нестабильным артериальным давлением. Российский кардиологический журнал. 2013;3 (101):12–17. [Efremushkin GG, Filippova TV, Kharlova AG, Dehar' VV. Morphological and functional status of heart and large arteries in young individuals with unstable blood pressure. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2013;3(101):12–17. In Russian].

7. Хадзегова А. Б., Ющук Е. Н., Вахромеева М. Н., Крикунов П. В., Иванова С. В., Садулаева И. А. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация: учебное пособие. Под ред. Ю. А. Васюка. М.: Практическая медицина, 2009. 312 с. [Hadzegova AB, Jushhuk EN, Vahromeeva MN, Krikunov PV, Ivanova SV, Sadulaeva IA. Functional diagnostics in cardiology: clinical interpretation: tutorial. Ed. by JuA Vasjuk. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2009. 312 p. In Russian].

8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357.

9. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015;1:3–30. [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Bulletin*. 2015;1:3–30. In Russian].

10. Бощенко А. А., Врублевский А. В., Карпов Р. С. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий: методические аспекты, возможности, ограничения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008;6:60–75. [Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Karpov RS. Transthoracic echocardiography in the assessment of main coronary arteries: methodological aspects, potentials, and limitations. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2008;6:60–75. In Russian].

11. Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Karpov RS. Transthoracic echocardiography in the detection of chronic total coronary artery occlusion. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):62–68.

12. Okayama H, Nishimura K, Saito M, Inoue K, Hiasa G, Sumimoto T et al. Significance of the distal to proximal coronary flow velocity ratio by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of proximal left coronary artery stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(6):756–760. DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.052

13. Sitia S, Tomasini L, Turiel M. Speckle tracking echocardiography: a new approach to myocardial function. *World J Cardiol*. 2010;2(1):1–5.

14. Алехин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар-М, 2012. 88 с. [Alekhin MN. Ultrasonic methods of assessment of myocardial deformation and their clinical significance. Moscow: Vidar-M, 2012. 88 p. In Russian].

15. Алехин М. Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. М.: Инсвязьиздат, 2005. 112 с. [Alekhin MN. Tissue Doppler imaging in clinical echocardiography. Moscow: Insvyaz'izdat, 2005. 112 p. In Russian].

16. Бощенко А. А., Врублевский А. В., Карпов Р. С. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных

коронарных артерий. Томск: STT, 2015. 240 с. [Boshhenko AA, Vrublevskiy AV, Karpov RS. Transthoracic ultrasonic study of the main coronary arteries. Tomsk: STT, 2015. 240 p. In Russian].

17. Julien J, Tronche C, Souchet T. Left ventricle hypertrophy in hypertensive patients. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004;97(3):221–227.

18. Щенятская И. В. Клинико-патогенетические особенности предгипертензии и артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2011. 25 с. [Schenyatskaya IV. Clinical and pathogenetic features of prehypertension and hypertension in young age. PhD thesis. Rostov-na-Donu, 2011. 25 p. In Russian].

19. Блинова А. Ф. Функциональное состояние миокарда левого желудочка и его геометрическая модель у подростков с артериальной гипертензией. Автореф. дис. канд. мед. наук. Архангельск, 2006. 22 с. [Blinova AF. The functional state of the left ventricle and its geometric model in adolescents with arterial hypertension. PhD thesis. Arhangel'sk, 2006. 22 p. In Russian].

20. Короткий Н. А. Оптимизация ранней диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2012. 23 с. [Korotkiy NA. Optimization of early diagnosis of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension. PhD thesis. Rostov-na-Donu, 2012. 23 p. In Russian].

21. Дзяк Г. В., Колесник М. Ю. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и разной степенью гипертрофии левого желудочка. *Кардиология* 2014;54(6):9–14. [Dzyak GV, Kolesnyk MY. Myocardial deformation and rotation in hypertensive men with different degrees of left ventricular hypertrophy. *Kardiologiya.* 2014;54(6):9–14. In Russian].

22. Geyer H, Caracciolo G, Wilansky S, Wilansky S, Carerj S, Gentile F et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):734.

23. Хадзегова А. Б., Юшук Е. Н., Сеницына И. А., Шупенина Е. Ю., Хучинаева А. М., Надина Е. В. Новые возможности оценки функционального состояния сердца при артериальной гипертензии. *Sono Ace Ultrasound.* 2012;24:46–51. [Hadzegova AB, Jushhuk EN, Sinicya IA, Shupenina EYu, Huchinaeva AM, Nadina EV. New features in the assessment of the functional state of the heart in hypertension. *Sono Ace Ultrasound.* 2012;24:46–51. In Russian].

24. Курлянская Е. К., Островский Ю. П., Трофимова Т. А., Рачок Л. В., Денисевич Т. Л., Семенова Н. В. Возможности неинвазивной оценки деформационных свойств миокарда. *Евразийский кардиологический журнал.* 2011;6:61–65. [Kurljanskaya EK, Ostrovsky YuP, Trophimova TA, Ratchok LV, Denisevitch TL, Semyonova NV. Options to invasive assessment of myocardial deformation properties. *Eur Heart J.* 2011;6:61–65. In Russian].

25. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185–191.

26. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):176–183.

27. Sun JP, Lee AP, Wu C, Lam YY, Hung MJ, Chen L et al. Quantification of left ventricular regional myocardial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy volunteers: a multicenter study. *Int J Cardiol.* 2013;167(2):495–501.

28. Атьков О. Ю., Балахонова Т. В., Горохова С. Г., Саидова М. А. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Под ред. О. Ю. Атькова. Москва: Эксмо, 2015. 454 с. [At'kov OYu, Balakhonova TV, Gorokhova SG, Saidova MA. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. Ed. by OYu At'kov. Moscow: Jeksmo, 2015. 454 p. In Russian].

29. Аксенова А. А. Коронарный кровоток и деформация левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией. Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.05. Томск, 2015. 19 с. [Aksenova AA. Coronary blood flow and left ventricular deformation in patients with arterial hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. PhD thesis. 14.01.05. Tomsk, 2015. 19 p. In Russian].

30. Майер С. С. Эндотелиальная дисфункция у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Дисс. канд. мед. наук: 14.01.30. Курск, 2014. 100 с. [Mauer SS. Endothelial dysfunction in elderly patients with hypertension. PhD thesis. 14.01.30. Kursk, 2014. 100 p. In Russian].

31. Козловский В. И. Механизмы регуляции коронарного кровотока, опосредованной эндотелиальными сосудорасширяющими факторами. Монография. В. И. Козловский. Гродно: ГрГМУ, 2011. 216 с. [Kozlovskiy VI. Mechanisms of regulation of coronary blood flow mediated endothelial vasodilator factors. Monograph. VI Kozlovskiy. Grodno: GrGMU, 2011. 216 p. In Russian].

32. Манухина Е. Б., Дауни Х. Ф., Маллет Р. Т., Малышев И. Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота. *Вестник РАМН.* 2007;2:25–33. [Manukhina EB, Dauni HF, Mallet RT, Malyshev IYu. Protective and damaging effects of the periodic hypoxia: role of nitric oxide. *Annals of RAMS.* 2007;2:25–33. In Russian].

Информация об авторах

Чевplyanskaya Оксана Николаевна — аспирант кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская ГМА» Минздрава России;

Дударев Михаил Валерьевич — заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская ГМА» Минздрава России;

Мельников Анатолий Васильевич — ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская ГМА» Минздрава России.

Author information

Oksana N. Chevplyanskaya, MD, Postgraduate Student, Outpatient Therapy Department, Izhevsk State Medical Academy;

Mikhail V. Dudarev, MD, Chief, Department of the Outpatient Therapy Department, Izhevsk State Medical Academy;

Anatoliy V. Mel'nikov, MD, Assistant, Outpatient Therapy Department, Izhevsk State Medical Academy.

Эффективность кортексина при лечении артериальной гипертензии у больных, подвергшихся ионизирующему излучению в анамнезе

И. В. Подсонная¹, Г. Г. Ефремушкин²

¹ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн», Барнаул, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Контактная информация:

Подсонная Ирина Васильевна,
КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь
для ветеранов войн», Змеиногор-
ский тракт, д. 112, г. Барнаул, Россия,
656045.

Тел.: +7(3852)26–84–73.

E-mail: pivgosp@mail.ru

Статья поступила в редакцию
09.03.16 и принята к печати 06.06.16.

Резюме

Цель исследования — изучить эффективность кортексина в комплексной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в анамнезе. **Материалы и методы.** Наблюдалось 165 ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторы) с АГ 1–2 степени и ДЭ I и II стадии. Ликвидаторы были распределены в группы: лица 1 а группы получали один курс кортексина по 10 мг 10 дней, больные из группы 1 б — два курса по 10 дней (с интервалом 6 месяцев), из группы 2 а — один курс 20 дней, из группы 2 б — два курса по 20 дней (с интервалом 6 месяцев); в 3-й группе кортексин не назначался. Изучались динамика уровня артериального давления (АД) и состояние когнитивных функций по нейропсихологическим тестам. **Результаты.** Применение кортексина у больных АГ с ДЭ сопровождалось снижением АД, более выраженным при большей его дозе как при одном, так и при втором (через 6 месяцев) курсах лечения. **Выводы.** У ликвидаторов с АГ и ДЭ кортексин улучшает когнитивные функции с одновременным снижением уровня АД. Более эффективный и устойчивый результат (до 12 месяцев) наблюдается при 2-этапном методе лечения кортексином в дозе 200 мг на курс.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, кортексин, ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Для цитирования: Подсонная И. В., Ефремушкин Г. Г. Эффективность кортексина при лечении артериальной гипертензии у больных, подвергшихся ионизирующему излучению в анамнезе. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):291–298. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-291-298.

The efficiency of cortexin in hypertensive patients exposed to radiation

I. V. Podsonnaya¹, G. G. Efremushkin²

¹ Altai Hospital for War Veterans, Barnaul, Russia

² Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:

Irina V. Podsonnaya,
Altai Hospital for War Veterans,
112 Zmeinogorskiy trakt, Barnaul,
656045 Russia.
Phone: +7(3852)26-84-73.
E-mail: pivgosp@mail.ru

Received 9 March 2016;
accepted 6 June 2016.

Abstract

Objective. To study the efficiency of cortexin in the treatment of hypertensive patients with circulatory encephalopathy (CE) exposed to ionizing radiation in anamnesis. **Design and methods.** There were 165 liquidators of the Chernobyl accident (liquidators) with hypertension (HTN) 1–2 degree and CE stage I and II. The liquidators were divided into groups: group 1a received one course of cortexin (10 mg for 10 days), group 1b — two courses for 10 days (every 6 months), 2a — one course for 20 days, 2b — two courses for 20 days (with an interval of 6 months), the 3rd group was not treated with cortexin. We studied the dynamics of blood pressure (BP) and cognitive functions assessed by the neuropsychological tests. **Results.** Administration of cortexin in hypertensive patients with CE was associated with the decrease in BP, it was more evident at higher doses both during the first and the second courses of treatment (after 6 months). **Conclusions.** The administration of cortexin improves cognitive functions and reduces BP in the liquidators with HTN and CE. More effective and long-lasting results (up to 12 months) were found when the two-step approach was applied (cortexin 200 mg per course).

Key words: hypertension, cognitive abnormality (disorder), cortexin, liquidators of the Chernobyl nuclear disaster

For citation: Podsonnaya IV, Efremushkin GG. The efficiency of cortexin in hypertensive patients exposed to radiation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(3):291–298. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-291-298.

Введение

За последние годы меняются подходы к ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с учетом того, что доминирующую роль в отношении прогноза АГ играет уровень артериального давления (АД) как ведущая причина заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Лечение АГ, несмотря на значительное количество используемых для этого лекарственных препаратов, представляет для врача довольно сложную задачу, так как не у всех больных и не всегда можно достичь так называемого целевого уровня АД. Последний по сути свидетельствует в ряде случаев не о нормализации АД, а о переводе его на более низкий, но еще не нормальный уровень. В некоторых случаях сохраняются высокие

показатели АД, несмотря на применение широкого спектра антигипертензивных средств как при моно-, так и при сочетанной терапии. Возможно, это связано с состоянием сосудов и кровоснабжения головного мозга, а иногда — с повреждением его за счет непосредственного (ионизирующая радиация) или косвенного (стресс) воздействия внешних факторов. Кроме того, есть мнение, что пусковым механизмом повышения АД при эссенциальной гипертензии является недостаточная доставка кислорода головному мозгу, а повышение системного АД является единственным способом увеличить к нему приток крови и, соответственно, кислорода [2]. В настоящее время лечение АГ базируется на применении лекарственных препаратов, воздей-

ствующих на промежуточные звенья патогенеза АГ, и не используются препараты, влияющие на центральный механизм возникновения АГ — головной мозг. В то же время в популяционных исследованиях указывается на связь повышенного уровня АД с развитием когнитивных нарушений, являющихся проявлением поражения структур головного мозга [3–6]. Учитывая вероятность такой взаимосвязи, оправданным при лечении АГ является использование нейропротективной терапии. Результаты экспериментальных и клинических исследований доказали тканеспецифическое действие препарата кортексин на кору головного мозга, высокую его нейромодуляторную и нейротрофическую активность, способность стимулировать умственную деятельность [7–9]. Кортексин повышает уровень противовоспалительных и снижает уровень провоспалительных цитокинов [10, 11]. Особый интерес вызывают единичные работы [12, 13], указывающие на наличие антигипертензивного эффекта при лечении кортексином. Но еще нет четкого методического подхода к применению этого препарата (оптимальная дозировка, курсовое лечение) у больных АГ. Нет данных о возможности и целесообразности применения кортексина у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (АЭС, ликвидаторы), у которых достаточно быстро развиваются когнитивные нарушения и последовательно повышается АД у 80,0% лиц [14].

Цель исследования — изучить влияние кортексина на показатели уровня АД и когнитивные функции у пациентов с АГ, подвергшихся воздействию

ионизирующего излучения в анамнезе; уточнить длительность сохранения полученных результатов лечения в зависимости от курсовой дозы кортексина и кратности его применения в течение 12 месяцев исследования.

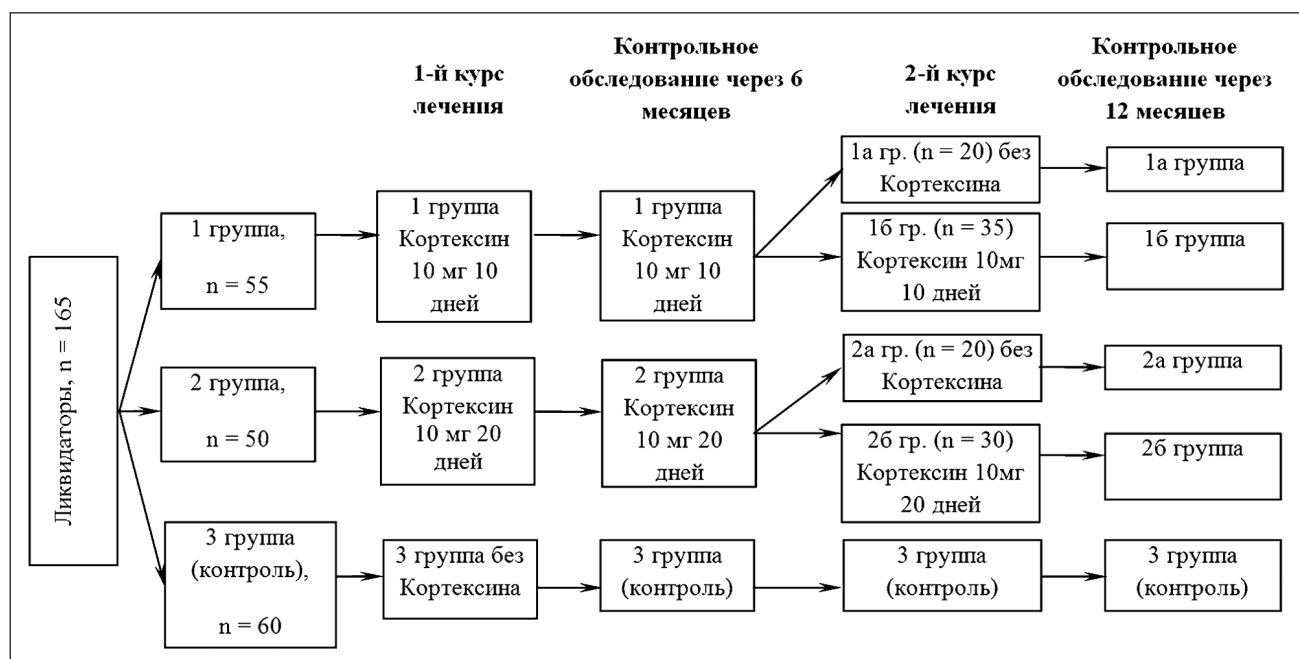
Материалы и методы

В исследование было включено 165 ликвидаторов, поступивших на стационарное лечение в неврологическое отделение КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн». Все пациенты — мужчины в возрасте от 39 до 60 лет (средний возраст $46,4 \pm 1,2$ года) с АГ 1–2 степени и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I–II стадии. Ликвидаторов с АГ 1-й степени было 24,8%, АГ 2-й степени — 75,2%, с ДЭ I стадии — 38,2%, ДЭ II стадии — 61,8%. До начала лечения у ликвидаторов с АГ средние значения систолического АД (САД) составили $157,7 \pm 7,3$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — $100,2 \pm 5,6$ мм рт. ст. Длительность течения АГ варьировала от 11 до 14 лет.

Критерии исключения: наличие выраженного стеноза магистральных артерий головы, сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, прием нейротропных препаратов в течение последних 6 месяцев.

На первом этапе исследования (рис. 1) все пациенты были поделены на 3 группы: 1-я (55 человек) получала препарат кортексин в дозе 10 мг внутримышечно в течение 10 дней; 2-я (50 человек) получала кортексин в дозе 10 мг внутримышечно 20 дней; в 3-й группе (60 человек) кортексин не назначался. Оценка результатов первого курса лече-

Рисунок 1. Дизайн исследования



ния проводилась непосредственно после лечения и через 6 месяцев. На втором этапе исследования (через 6 месяцев) пациенты 1-й и 2-й групп были распределены на 4 подгруппы: лица из 1 а (20 человек) и 2 а (20 человек) групп кортексин не получали, пациентам 1 б (35 человек) и 2 б (30 человек) групп проведен повторный, аналогичный первому, курс лечения кортексином (по 10 мг ежедневно в течение 10 и 20 дней соответственно). Оценку результатов лечения проводили непосредственно после второго курса и через 6 месяцев, то есть в конце наблюдения. Исследование проводилось в период стационарного лечения ликвидаторов в неврологическом отделении КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн». Все пациенты получали рекомендуемую для АГ общепринятую базисную гипотензивную терапию (диуретики — гидрохлортиазид, индапамид; бета-блокаторы — метопролол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — эналаприл, антагонисты рецепторов ангиотензина II — лозартан) в средних терапевтических дозах с учетом индивидуальной потребности. Выраженность когнитивных нарушений и степень их восстановления определяли с помощью нейропсихологических тестов: краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE), исследование слухо-речевой памяти по методике А. Р. Лурия (заучивание 10 слов), оценку внимания, концентрации, умственной работоспособности, психического темпа по тестам «Серийный счет», «проба Шульте»,

самочувствие, активность, настроение по тесту «САН». До начала лечения когнитивные нарушения у ликвидаторов с АГ характеризовались ограничением способности к запоминанию и удержанию новой информации, снижением темпа и качества умственной деятельности, а также повышенной утомляемостью. Отмечалось колебание выраженности когнитивных нарушений в течение дня, недели, что подтверждает сосудистую этиологию их развития.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью статистического пакета универсальных программ «Biostat» и «Statistica v. 6». Вычисляли выборочные средние арифметические величины и стандартное отклонение, представленное в виде $M \pm m$. Для сравнения количественных показателей использовали критерии Стьюдента для парных величин при нормальном распределении. Порядковые показатели сравнивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни, качественные — по критерию χ^2 . Различия значений считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

После первого 10-дневного курса лечения кортексином (табл. 1) у ликвидаторов САД снизилось на 7,5 мм рт. ст. (4,8%; $p < 0,001$), ДАД — на 4,2 мм рт. ст. (4,2%; $p < 0,001$); после 20-дневного курса лечения кортексином САД снизилось на 12,9 мм рт.

Таблица 1

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРВОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ КОРТЕКСИНОМ

АД		1-я группа, n = 55	2-я группа, n = 50	3-я группа, n = 60
САД, мм рт. ст.	до лечения	157,5 ± 8,5	158,4 ± 7,2	157,3 ± 6,1
	после 1-го курса лечения	150,0 ± 3,0****^'''	145,5 ± 3,9****	154,2 ± 2,8****^
	через 6 месяцев	151,8 ± 2,8****^'''	147,5 ± 3,4****	155,9 ± 2,6^^
ДАД, мм рт. ст.	до лечения	100,3 ± 5,6	100,6 ± 5,3	99,8 ± 6,0
	после 1-го курса лечения	96,1 ± 3,1****^'	93,1 ± 2,7****	97,8 ± 3,8****^
	через 6 месяцев	96,1 ± 2,0****^'''	93,5 ± 2,9****	98,4 ± 2,8^^
Динамика снижения САД, %	после 1-го курса лечения	4,8	8,1	2,0
	через 6 месяцев	3,6	6,9	0,9
Динамика снижения ДАД, %	после 1-го курса лечения	4,2	7,5	1,97
	через 6 месяцев	4,2	7,1	1,4

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Различия значимы по сравнению с показателями до лечения при * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; по сравнению с 3-й группой при ' — $p < 0,05$; ''' — $p < 0,001$; по сравнению со 2-й группой при ^^ — $p < 0,001$.

Таблица 2

**ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ
ПОСЛЕ ВТОРОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ КОРТЕКСИНОМ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ОТ НАЧАЛА НАБЛЮДЕНИЯ**

АД		1 б группа, n = 35	2 б группа, n = 30
САД, мм рт. ст.	через 6 месяцев от начала наблюдения	150,4 ± 2,6	146,6 ± 3,2
	после 2-го курса лечения	145,3 ± 3,9***	137,6 ± 3,4***^^^
	через 6 месяцев после 2-го курса лечения	146,3 ± 3,2***	138,4 ± 2,6***^^^
ДАД, мм рт. ст.	через 6 месяцев от начала наблюдения	96,1 ± 2,0	93,4 ± 2,2
	после 2-го курса лечения	93,3 ± 2,4**	88,1 ± 1,8***^^^
	через 6 месяцев после 2-го курса лечения	93,9 ± 2,2*	88,4 ± 2,8***^^^
Динамика снижения САД, %	после 2-го курса лечения	3,4	6,1
	через 6 месяцев после 2-го курса лечения	2,7	5,6
Динамика снижения ДАД, %	после 2-го курса лечения	2,9	5,7
	через 6 месяцев после 2-го курса лечения	2,3	5,4

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Различия значимы по сравнению с исходными показателями через 6 месяцев при ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; в сравнении с группой 1 б при ^^ — $p < 0,001$.

ст. (8,1%; $p < 0,001$), ДАД — на 7,5 мм рт. ст. (7,5%; $p < 0,001$). У ликвидаторов, не принимавших кортексин, САД снизилось на 3,1 мм рт. ст. ($p < 0,01$), ДАД — на 2,0 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Таким образом, применение кортексина в комплексной терапии АГ у ликвидаторов 1-й и 2-й групп способствовало большему (в 2,4 и 4,1 раза соответственно; $p < 0,001$) снижению АД, чем в группе сравнения, принимающих только антигипертензивную терапию. При этом двадцатидневный курс лечения кортексином обуславливал снижение АД в 1,9 раза ($p < 0,001$) эффективнее, чем десятидневный.

Спустя 6 месяцев после первого курса лечения кортексином в 1-й группе у ликвидаторов с АГ средний уровень САД был ниже исходных значений на 3,6% ($151,8 \pm 4,8$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), ДАД — на 4,2% ($96,1 \pm 4,0$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). У ликвидаторов 2-й группы через 6 месяцев после первого курса лечения САД было на 6,9% меньше по сравнению с его значением до лечения, ДАД — на 7,1% ($93,5 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). В 3-й группе ликвидаторов через 6 месяцев уровень САД и ДАД существенно не отличался от исходных показателей. Во всех группах наблюдения через 6 месяцев по сравнению с данными после первого курса лечения кортексином у ликвидаторов значимых изменений в показателях САД и ДАД не отмечалось. То есть отмечалось устойчивое снижение АД в течение 6 месяцев уже после первого

го курса лечения кортексином, особенно во 2-й группе ликвидаторов.

После первого курса лечения кортексином у ликвидаторов 1-й группы наблюдался умеренный регресс когнитивной дисфункции (на 15,7%; $p < 0,01$), во 2-й — выраженный (на 20,9%; $p < 0,01$), при лечении АГ без нейропротекции — незначительный (на 5,4%; $p < 0,01$). У ликвидаторов с АГ применение кортексина улучшило показатели внимания, темп выполнения тестовых заданий, объем кратковременной и долговременной памяти, общее самочувствие. Через 6 месяцев после 1 курса лечения с включением кортексина сохранение положительных результатов в когнитивной деятельности отмечено в обеих сравниваемых группах, но с небольшим преимуществом ($p < 0,05$) у ликвидаторов 2-й группы, принимавших препарат в курсовой дозе 200 мг: по опроснику MMSE на 2,8%, в пробе Шульце — на 4,0%, в «Серийном счете» — на 13,5%, при выполнении задания на «запоминание 10 слов» — на 7,2%, по тесту «Самочувствие, активность, настроение» — на 10,1%. В группе контроля через 6 месяцев значимых изменений в показателях когнитивной деятельности не наблюдалось.

Повторный 10-дневный курс лечения (через 6 месяцев) кортексином (табл. 2) у ликвидаторов группы 1 б непосредственно после лечения сопровождался снижением САД до $145,3 \pm 5,9$ мм

рт. ст., ДАД — до $93,3 \pm 3,4$ мм рт. ст.; при повторном 20-дневном курсе лечения кортексином САД снижалось до $137,6 \pm 6,4$ мм рт. ст., ДАД — до $88,1 \pm 1,8$ мм рт. ст. Таким образом, после второго курса лечения кортексином у ликвидаторов группы 1 б САД уменьшилось по сравнению с его значением через 6 месяцев после первого курса на 3,4% ($p < 0,001$), ДАД — на 2,9% ($p < 0,01$); в группе 2 б — на 6,1% ($p < 0,001$) и 5,7% ($p < 0,001$) соответственно. По сравнению с исходными данными до начала исследования у ликвидаторов с АГ величины АД (max и min) непосредственно после второго 10-дневного курса лечения кортексином сопровождалось снижением САД на 6,3% ($p < 0,001$), ДАД на 6,9% ($p < 0,001$), 20-дневного — САД и ДАД снижались на 12,1% ($p < 0,001$) и 11,6% ($p < 0,001$) соответственно. За последующие 6 месяцев у ликвидаторов в группах 1 б, 2 б САД и ДАД сохранялись на уровне показателей, достигнутых после второго курса лечения кортексином.

Одновременно в группе 1 б значительно повысилась (на 32,8%) оперативность умственной деятельности и функции памяти (на 25,0%). В группе 2 б психомоторные когнитивные функции были выше, чем в группе 1 б на 14,0%. Ликвидаторы обеих групп в 100,0% случаев отметили значимое ($p < 0,001$) улучшение своего самочувствия после повторного курса лечения кортексином.

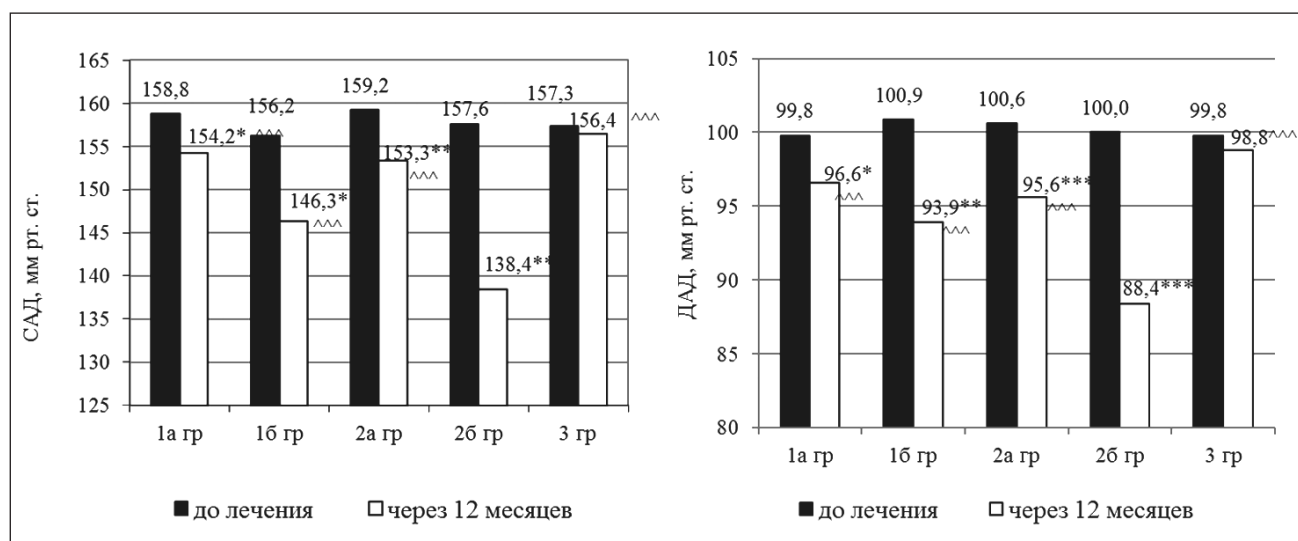
Через 12 месяцев от начала исследования более выраженный положительный эффект по снижению АД (рис. 2) наблюдался у ликвидаторов группы 2 б: САД снизилось на 12,2% ($p < 0,001$), ДАД —

на 11,6% ($p < 0,001$), что превысило степень снижения АД в группе 1 а в 4,2 раза ($p < 0,001$), в группе 2 а — в 3,3 раза ($p < 0,001$), в группе 1 б — в 2,0 раза ($p < 0,001$), в группе контроля — в 20,3 раза ($p < 0,001$). Сравнительный анализ влияния двух курсов лечения кортексином на больных АГ с предшествующим в анамнезе контактом с ионизирующей радиацией показал, что при увеличении суммарной дозы препарата и кратности его применения был получен более выраженный ($p < 0,001$), чем в группе сравнения (базовая терапия), положительный эффект как по снижению уровня АД, так и по коррекции когнитивных расстройств. Статистически значимое снижение АД при применении кортексина сохранялось в течение 6 месяцев как после первого, так и после второго курса лечения в конце наблюдения (через 12 месяцев).

Состояние психического статуса через 12 месяцев от начала исследования у ликвидаторов было значимо ($p < 0,05$) лучше по сравнению с исходными данными только в группе 2 б. Высокая эффективность лечения кортексином проявлялась в положительном влиянии на нейродинамические когнитивные функции, которые были улучшены к концу наблюдения в группе 2 б на 45,2% ($p < 0,001$), сохраняясь на более высоком уровне, чем у ликвидаторов из других групп: в группе 1 б улучшение было на 31,0% ($p < 0,001$), в группе 2 а — на 20,9% ($p < 0,001$), в группе 1 а — на 7,6% ($p < 0,05$), в 3-й группе — на 1,8%.

У больных, получавших обычную антигипертензивную терапию, к концу наблюдения уровни

Рисунок 2. Динамика уровня систолического и диастолического артериального давления у ликвидаторов с артериальной гипертензией после проведения двух курсов лечения кортексином



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Показатели значимы по сравнению с данными до начала лечения при * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; по сравнению с группой 2 б при ^^^ — $p < 0,001$.

САД и ДАД, состояние когнитивных функций вернулись к исходным значениям.

Обсуждение

Проведенное исследование по лечению ликвидаторов с АГ кортексином показало его эффективность в снижении уровня АД и выраженности когнитивных нарушений. Лучший устойчивый (до одного года) результат был получен при использовании двухкурсового двадцатидневного лечения кортексином (каждая курсовая доза препарата по 200 мг) с интервалом в 6 месяцев. Полученный благоприятный эффект лечения ликвидаторов с АГ кортексином, по-видимому, можно объяснить как положительным его влиянием непосредственно на деятельность нейронов, так и возможностью снижать воспалительный процесс в сосудистой стенке церебральных артерий, наблюдаемый при ишемических нарушениях, связанных с АГ, что показано В. В. Кузнецовым (2007), Т. Т. Батышевой с соавторами (2007) [10, 11]. Это, в свою очередь, способствовало улучшению церебрального кровотока, увеличению доставки кислорода к церебральным структурам и уменьшению гипоксии и, как следствие, повышению эффективности энергетического метаболизма в нервной клетке [15, 16]. Все это сопровождается уменьшением стимуляции сосудодвигательного центра и других механизмов, ответственных за повышение системного АД. И как следствие, у ликвидаторов с АГ происходит «мягкое», в соответствии с потребностью головного мозга на обеспечение его кислородом, снижение АД, приводящее к уменьшению риска развития гипоперфузии и нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения, так как нижний предел ауторегуляции церебрального кровотока у больных АГ существенно выше, чем у здоровых лиц, и резкое снижение АД может сопровождаться ухудшением кровотока в ишемизированных зонах мозга. Отсутствие ухудшения параметров сердечной деятельности и антигипертензивный эффект при лечении кортексином отмечены и в ряде других работ [12, 13]. Положительное влияние кортексина на АД у ликвидаторов нельзя отнести за счет его исключительно потенцирующего действия препаратов базисной терапии, так как выраженность снижения уровня АД напрямую зависела от суммарной дозы препарата и длительности его применения, то есть имеет место доза– и время–эффект, связанный с кортексином. За весь период исследования у ликвидаторов с АГ, получавших препарат кортексин, не зарегистрировано его непереносимости, побочных явлений, нежелательных взаимодействий с препаратами базисной терапии. Наблюдаемый

антиастенический эффект препарата кортексин не сопровождался усилением раздражительности, неблагоприятным изменением психоэмоционального состояния, нарушением формулы сна, ухудшением центральной гемодинамики. Комплаентность проводимой терапии у включенных в настоящее исследование ликвидаторов с АГ составила 100,0 %.

Выводы

Проведенное исследование показало эффективность использования кортексина в лечении АГ у лиц с радиационным анамнезом. Продемонстрированы устойчивое снижение уровня АД и возможность коррекции когнитивных расстройств преимущественно при 2-этапном методе лечения и большей дозе (на курс 200 мг) кортексина в комплексной терапии АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Weir MR. Shifting paradigms in definicion and treating hypertension: addressing global risk with combination therapy. *J Clin Hypertens*. 2008;10 (suppl 1):2–3.
2. Efremushkin GG, Podsonnaya IV. Sequence of formation of the discirculatory encephalopathy and the arterial hypertension in the liquidators of the Chernobyl power plant accident and in the irradiater population. The 2nd international conference on Hart & Brain. Paris, France, 2014; p. 219.
3. Старчина Ю. А., Парфенов В. А., Чазова И. Е., Пустовитова Т. С., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2008;108(4):19–23. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, Pustovitova TS, Yahno NN. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Neurology and Psychiatry Journal (named after S. S. Korsakov)* 2008;108(4):19–23. In Russian].
4. Конради А. О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств. Артериальная гипертензия. 2005;3:160–163. [Konradi AO. Antihypertensive therapy as prophylaxis and correction (remodeling) of cognitive disorders. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2005;3:160–163. In Russian].
5. Повереннова И. Е., Севастьянова Е. В. Особенности когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;1(19):88–92. [Poverennova IE, Sevastyanova EV. The peculiarities of cognitive disorders at arterial hypertension. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2008;1(19):88–92. In Russian].
6. Осипов Е. В., Гельпей М. А., Батюшин М. М., Саркисян С. С., Ануфриев И. И. Изучение выраженности когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2005;8(2):254–258. [Osipov EV, Gelpey MA, Batyushin MM, Sarkisyan SS, Anufriev II. The study of marked cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *International Journal of Applied and Fundamental Studies*. 2005 (2);8:254–258. In Russian].

7. Мельникова Е. В., Поздняков А. В., Скоромец А. А. Нейропротекция при хронической недостаточности мозгового кровообращения. Трудный пациент. 2009;3:16–20. [Melnikova EV, Pozdnyakov AV, Skoromets AA. Neuroprotection (neuropatronage) at chronic insufficiency of brain blood circulation. Trudnyi Patsient = Complex case. 2009;3:16–20. In Russian].

8. Маджидова Е. Н., Усманова Д. Д. Эффективность кортексина в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга. Международный неврологический журнал. 2012;4(50):48–50. [Madzhidova EN, Usmanova DD. Cortixin efficiency in correction of cognitive disorders in patients with chronic brain ischemia. International Neurology Journal. 2012;4(50):48–50. In Russian].

9. Головкин В. И. Кортексин в лечении эпилепсии. В кн: Кортексин. 5-летний опыт отечественной неврологии. М.: Наука, 2006. С. 147–156. [Golovkin VI. Cortixin for epilepsy treatment. In: Cortixin. 5-year experience of Russian neurology. Moscow: Nauka (Science), 2006. P. 147–156. In Russian].

10. Кузнецов В. В. Кортексин в терапии церебральной патологии. Международный неврологический журнал. 2007;4(14):113–116. [Kuznetsov VV. Cortixin as the therapy of cerebral pathology. International Neurology Journal. 2007;4(14):113–116. In Russian].

11. Батышева Т. Т., Билецкий П. С., Бойко А. Н., Дьяконов М. М., Коренко А. Н., Левин О. С. и др. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения и нейропротекция, новое в диагностике. В кн: Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: Наука, 2007. С. 98–115. [Batyshcheva TT, Biletsky PS, Boyko AN, Dyakonov MM, Korenko AN, Levin OS et al. Chronic brain circulation insufficiency and neuroprotection, novelty in diagnostics. In: Neuroprotection at acute and chronic brain circulation insufficiency. St Petersburg: Nauka (Science), 2007. P. 98–115. In Russian].

12. Коноплева О. П., Шоломов И. И., Волженин В. Е., Щуковский Н. В. Мозговая перфузия и нейропротекторная терапия при гипертонической болезни. «Поленовские чтения»: Материалы юб. всерос. научно-практической конф. СПб., 2006. С. 134–135. [Konoplyova OP, Sholomov II, Volzhenin VE, Schukovsky NV. Brain perfusion and neuroprotective therapy at hypertension disease. In: Polenov readings: materials of Russian scientific conference Collected articles. St Petersburg, 2006. P. 134–135. In Russian].

13. Бархатов Д. Ю., Глотова Н. А., Коновалов Р. Н., Федин П. А., Гурьев М. Н., Танашян М. М. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Международный неврологический журнал. 2011;7(45):37–42. [Barkhatov DYU, Glotova NA, Konovalov RN, Fedin PA, Guryev MN, Tanashan MM. Neuroprotection efficiency in patients with chronic cerebrovascular diseases. International Neurology Journal. 2011;7(45):37–42. In Russian].

14. Ефремушкин Г. Г., Подсонная И. В. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия — что первично? CardioСоматика. 2011;4:28–34. [Efremushkin GG, Podsonnaya IV. Arterial hypertension and dyscirculatory encephalopathy — what is primary? Cardiosomatics. 2011;4:28–34. In Russian].

15. Гранстрем О. К., Сорокина Е. Г., Салыкина М. А., Сторожевых Т. П., Сурин А. М., Штучная Т. В. и др. Кортексин: нейропротекция на молекулярном уровне. Нейроиммунология. 2010;8(1–2):34–40. [Granstrem OK, Sorokina EG, Salykina MA, Storozhevyykh TP, Surin AM, Shtuchnaya TV et al. Cortixin: neuroprotection at the molecular level. Neuroimmunology. 2010;8(1–2):34–40. In Russian].

16. Студеникин В. М., Пак Л. А., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Балканская С. В. Пептидные биорегуля-

торы и их применение: от неонатологии до геронтологии. Лечащий врач: клиническая фармакология. 2010;6:72–75. [Studenikin VM, Pak LA, Tursunkhuzhaeva SSH, Shelkovskiy VI, Balkanskaya SV. Peptide bioregulators and their application: from neonatology to gerontology. Attending Physician: Clinical Pharmacology. 2010;6:72–75. In Russian].

Информация об авторах

Подсонная Ирина Васильевна — кандидат медицинских наук, заместитель начальника госпиталя по клинко-экспертной работе КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн»;

Ефремушкин Герман Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Irina V. Podsonnaya, MD, PhD, Deputy Chief, Altai Hospital for War Veterans;

German G. Efremushkin, MD, PhD, DSc, Professor, Altai State Medical University.

Показатели заболеваемости артериальной гипертензией в когорте работников атомной промышленности

К. В. Кузнецова¹, Т. В. Азизова¹, М. В. Банникова¹,
Я. П. Багаева², Н. П. Фотьева², Е. В. Азизова²

¹ Федеральное государственное унитарное предприятие
«Южно-Уральский институт биофизики» Федерального
медико-биологического агентства, Озерск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение здра-
воохранения «Центральная медико-санитарная часть № 71»
Федерального медико-биологического агентства, Озерск,
Россия

Контактная информация:

Кузнецова Ксения Васильевна,
ФГУП «Южно-Уральский институт
биофизики» ФМБА, Озерское шоссе,
д. 19, г. Озерск, Челябинская обл.,
Россия, 456780.

Тел.: +7(35130)2–93–20.

Факс: +7(35130)2–91–90.

E-mail: clinic@subi.su

Статья поступила в редакцию
27.01.16 и принята к печати 19.04.16.

Резюме

Цель исследования — оценить показатели заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) в когорте работников, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению. **Материалы и методы.** Заболеваемость АГ изучена в когорте 22377 работников первого в бывшем СССР предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» в динамике за весь период наблюдения (1948–2008). Были рассчитаны «грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости. Для стандартизации показателей использовался косвенный метод стандартизации. **Результаты.** По состоянию на 31.12.2008 г. в изучаемой когорте работников было зарегистрировано 8047 случаев АГ (5463 у мужчин и 2584 у женщин). Показано, что стандартизованные показатели заболеваемости АГ у работников изучаемой когорты статистически значимо зависели от пола, достигнутого возраста и индекса массы тела. Не выявлено зависимости стандартизованных показателей заболеваемости АГ от профессионального пролонгированного внешнего гамма-облучения. **Заключение.** Заболеваемость АГ в когорте работников атомной промышленности зависела от нерадиационных факторов и не зависела от профессионального пролонгированного внешнего облучения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, показатели заболеваемости, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение, профессиональное облучение

Для цитирования: Кузнецова К. В., Азизова Т. В., Банникова М. В., Багаева Я. П., Фотьева Н. П., Азизова Е. В. Показатели заболеваемости артериальной гипертензией в когорте работников атомной промышленности. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):299–308. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-299-308.

Arterial hypertension incidence rates in a cohort of nuclear workers

K. V. Kuznetsova¹, T. V. Azizova¹, M. V. Bannikova¹,
Ya. P. Bagaeva², N. P. Fotyeva², E. V. Azizova²

¹ Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

² Central Medical and Sanitary Unit № 71, Ozyorsk, Russia

Corresponding author:

Kseniya V. Kuznetsova,
Southern Urals Biophysics Institute,
19 Ozyorskoe highway, Ozyorsk,
Chelyabinskaya area, 456780 Russia.
Phone: +7(35130)2-93-20.
Fax: +7(35130)2-91-90.
E-mail: clinic@subi.su

Received 27 January 2016;
accepted 19 April 2016.

Abstract

Objective. To assess incidence rates for arterial hypertension (HTN) in the cohort of workers exposed occupationally to prolonged radiation. **Design and methods.** Incidence of HTN was studied in the cohort of 22,377 workers of the first nuclear enterprise in the former USSR, the Mayak Production Association, for the entire follow-up period (1948–2008). “Crude” and standardized incidence rates were calculated. To standardize incidence rates indirect method was applied. **Results.** As of 31.12.2008, 8,047 cases of HTN were registered in the study cohort (5,463 in males and 2,584 in females). Standardized incidence rates for HTN among workers of the study cohort were significantly associated with sex, attained age and body mass index. No relation was found between standardized incidence rates of HTN to occupational prolonged external gamma-ray-radiation. **Conclusions.** Incidence of HTN in the cohort of nuclear workers was related to non-radiation factors, but had no association with occupational prolonged exposure.

Key words: arterial hypertension, incidence rates, external gamma-ray, internal alpha-radiation, occupational exposure

For citation: Kuznetsova KV, Azizova TV, Bannikova MV, Bagaeva YaP, Fotyeva NP, Azizova EV. Arterial hypertension incidence rates in a cohort of nuclear workers. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(3):299–308. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-299-308.

Введение

Перспективы развития ядерной энергетики и атомной промышленности, широкое использование источников ионизирующего излучения в промышленности, медицине и науке, вероятность возникновения радиационных аварий, приводящих к облучению значительных контингентов персонала и населения, проживающего вблизи радиационно опасных предприятий, требуют постоянного совершенствования системы радиационной безопасности на основе новых знаний и достижений современной радиобиологии и радиационной медицины. Действующие нормы радиационной безопасности в настоящее время основаны на оценках риска

смертности от рака и не учитывают влияния ионизирующего излучения на развитие неопухолевых эффектов [1]. В то же время к настоящему моменту накоплены данные, свидетельствующие о повышенном риске неопухолевых эффектов в когортах лиц, подвергшихся различным видам облучения (профессиональному, техногенному и медицинскому) [1, 2].

В исследованиях японской когорты лиц, выживших после атомной бомбардировки, показан повышенный риск болезней системы кровообращения, в том числе артериальной гипертензии (АГ), болезней органов дыхания и пищеварения [3]. Однако характер облучения лиц японской ко-

горты (острое аварийное облучение) существенно отличается от характера других видов, например, профессионального пролонгированного облучения с низкой мощностью дозы. В доступной нам литературе информация о заболеваемости АГ в когортах лиц, подвергшихся профессиональному облучению, отсутствует, и вопрос о влиянии ионизирующего излучения на заболеваемость и смертность от АГ при облучении с низкой мощностью дозы до сих пор остается неизученным. В то же время известно, что АГ, в свою очередь, является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака), почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний и сахарного диабета [4].

Цель исследования — оценить влияние радиационных и нерадиационных факторов на заболеваемость АГ в когорте работников, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению.

Материалы и методы

Исследуемой когортой являлась когорта работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов (реакторный, радиохимический или плутониевый) в 1948–1982 годах и наблюдавшихся до конца 2008 года. Критерии включения в изучаемую когорту были подробно описаны ранее [5]. Когорта включала 22377 работников, из них 25 % составили женщины. Преобладающее большинство (более 80 %) работников были наняты на предприятие в возрасте моложе 30 лет. Работники изучаемой когорты подвергались профессиональ-

ному пролонгированному облучению: работники реакторного завода — только внешнему облучению, а работники радиохимического и плутониевого заводов — сочетанному (внешнее и внутреннее от инкорпорированного плутония). Дозы внешнего гамма-облучения измерялись индивидуальными дозиметрами, а дозы внутреннего альфа-облучения рассчитывались на основе биокинетических и дозиметрических моделей по результатам измерения альфа-активности плутония в биосубстратах (в основном в моче). В настоящем исследовании использованы оценки доз облучения дозиметрической системы работников ПО «Маяк» — ДСРМ-2008 [6]. В исследовании была использована поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени как наиболее подходящая из доступных оценок доз на органы. Биокинетическая модель, используемая в ДСРМ-2008, состоит из трех основных частей: системной модели, модели желудочно-кишечного тракта и модели респираторного тракта. С помощью системной модели описывается метаболизм плутония во всех органах, кроме органов желудочно-кишечного тракта и респираторного тракта, в том числе и в печени. Следует отметить, что дозы облучения для органов системной биокинетической модели тесно коррелируют между собой (коэффициент корреляции = 0,99) [7].

Индивидуальные измеренные годовые дозы внешнего гамма-облучения получены для всех работников изучаемой когорты. Средняя суммарная поглощенная доза внешнего гамма-излучения в печени (среднее $\pm$ стандартное отклонение) составила $0,54 \pm 0,76$ Гр у мужчин и $0,44 \pm 0,65$ Гр у женщин. Альфа-активность инкорпорированного плутония-239 (далее «плутоний») в моче была измерена у 31 % членов изучаемой когорты.

Рисунок 1. Распределение работников в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-излучения в печени

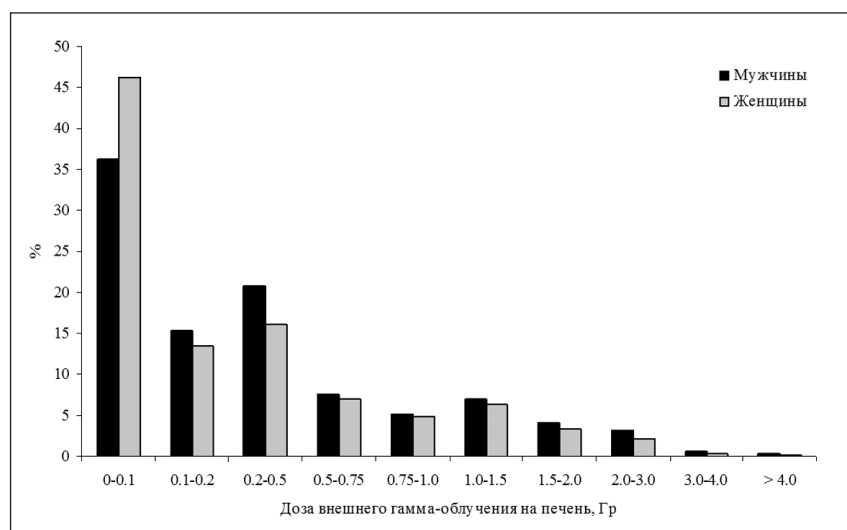
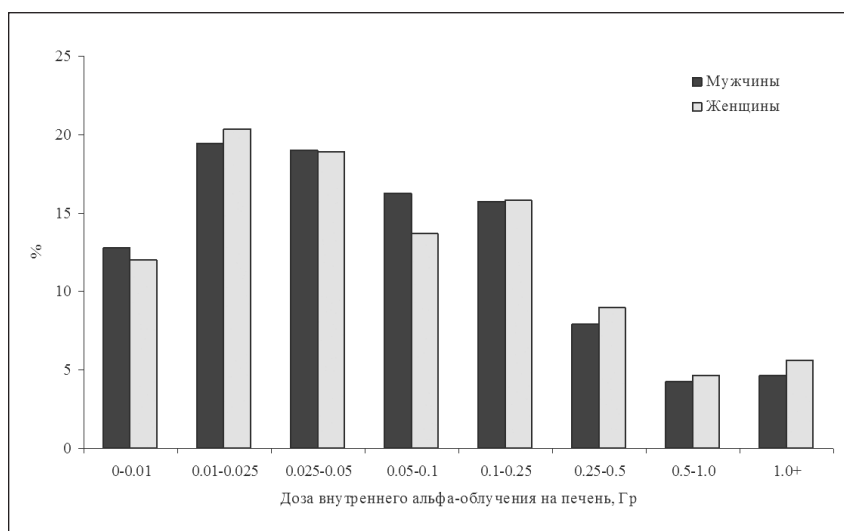


Рисунок 2. Распределение работников в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени



Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени составила $0,23 \pm 0,77$ Гр у мужчин и $0,44 \pm 2,11$ Гр у женщин. Распределение работников в зависимости от дозы внешнего и внутреннего облучения показано на рисунках 1 и 2.

В работе представлены результаты исследования заболеваемости АГ (I10-I14 коды МКБ-10).

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался с даты найма на один из основных заводов и продолжался до даты первого из следующих событий: даты установления диагноза АГ, даты смерти, 31 декабря 2008 года для тех, кто, как известно, был жив в это время, даты «последней медицинской информации» для работников с неизвестным жизненным статусом. Жизненный статус на 31 декабря 2008 год был известен у 95 % членов когорты; при этом известно, что 53,5 % из них умерли, а 46,5 % — живы. Средний возраст на момент смерти (среднее $\pm$ стандартное отклонение) составил $60,17 \pm 13,58$ года у мужчин и $68,47 \pm 12,38$ года у женщин; а средний возраст тех, кто был жив на конец периода наблюдения, составил $63,49 \pm 10,13$ года у мужчин и $71,75 \pm 9,26$ года у женщин.

Источником информации о заболеваниях служили архивные и текущие медицинские карты, истории болезни. При сборе информации о смерти были использованы протоколы патологоанатомического вскрытия и судебно-медицинской экспертизы, медицинские свидетельства о смерти.

Статистическая обработка первичных данных была проведена с использованием стандартного пакета «Statistica 6.0». Были рассчитаны нестандартизованные («грубые») и стандартизованные показатели заболеваемости. Стандартизация проводилась косвенным методом с использованием внутреннего стандарта — распределения по полу

и возрасту всей изучаемой когорты работников ПО «Маяк» в целом. Показатели заболеваемости рассчитывались на 1000 работников в соответствии с методами медицинской статистики [8]. Анализ показателей заболеваемости АГ был проведен с учетом как радиационных (внешнее гамма-облучение и внутреннее альфа-облучение от инкорпорированного плутония), так и основных нерадиационных факторов (пол, достигнутый возраст, индекс массы тела (ИМТ), статус употребления алкоголя), являющихся наиболее значимыми факторами риска АГ.

Сведения об отношении работников к алкоголю учитывались за весь период наблюдения и оценивались с помощью качественного показателя, а ИМТ оценивался на момент предварительного медицинского осмотра, который проводился в обязательном порядке всем работникам перед поступлением на работу. ИМТ измерялся как отношение массы тела (кг) к росту (м^2). Принято, что ИМТ, равный $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, считается нормальным, ИМТ в пределах $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ свидетельствует об избыточной массе тела, а $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — об ожирении.

В таблицах представлены стандартизованные показатели заболеваемости $\pm$ стандартная ошибка. Для оценки статистической значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По состоянию на 31 декабря 2008 года в изучаемой когорте работников было зарегистрировано 8047 случаев АГ. Показатели заболеваемости (далее заболеваемость) АГ в изучаемой когорте в зависимости от пола и возраста работников

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА РАБОТНИКОВ
(НА 1000 РАБОТАЮЩИХ)**

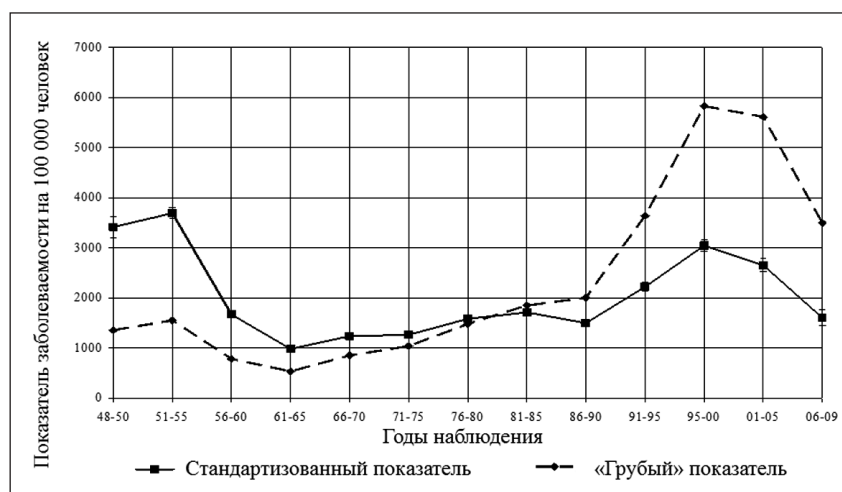
Возраст	Мужчины		Женщины	
	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости
< 20	18	$2,13 \pm 0,50^*$	0	0 ± 0
20–29	539	$6,71 \pm 0,29^{§*}$	40	$1,85 \pm 0,29^§$
30–39	984	$12,04 \pm 0,38^{§*}$	196	$6,56 \pm 0,47^§$
40–49	1361	$19,95 \pm 0,54^{§*}$	555	$17,68 \pm 0,75^§$
50–59	1279	$30,85 \pm 0,86^§$	740	$33,32 \pm 1,22^§$
60–69	947	$55,08 \pm 1,79^{§*}$	720	$65,34 \pm 2,44^§$
> 70	335	$75,69 \pm 4,14^{§*}$	333	$98,09 \pm 5,38^§$
Все	5463	$19,42 \pm 0,25^*$	2584	$18,3 \pm 0,39$

Примечание: * — статистически значимые различия при сравнении по полу; § — статистически значимые различия по сравнению с предыдущей возрастной группой.

на момент установления диагноза заболевания представлены в таблице 1. Заболеваемость АГ как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты статистически значимо повышалась с увеличением возраста работников, что согласуется с результатами других эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом [9, 10]. Заболеваемость АГ у мужчин изучаемой когорты была значимо выше соответствующего показателя у женщин в возрастной группе 20–50 лет. Однако после 50 лет картина полностью менялась, и заболеваемость АГ у женщин становилась значимо выше соответствующего показателя у мужчин. Этот феномен можно объяснить гормональной перестройкой в перименопаузальном периоде, проявляющейся дефицитом женских половых гормонов [11], дигидроэпиандростерона сульфата, избытком кортизола и андрогенов [12]. Аналогичные различия показателей заболеваемости

между мужчинами и женщинами были получены и в других исследованиях. Показано, что до 40 лет АГ чаще регистрируется среди мужчин, в то время как у лиц старших возрастных групп отмечается существенное увеличение заболеваемости АГ среди женщин, так называемый, «гендерный диморфизм» АГ [13]. В возрасте 40–49 лет распространенность АГ у женщин составляет 34,7%, в 50–59 лет — 57%, а у лиц старше 65 лет — 68%, что значительно выше, чем в мужской популяции сопоставимого возраста [14]. Фрамингемское исследование показало, что возрастные изменения артериального давления (АД) одинаковы у обоих полов, однако у молодых женщин АД ниже, чем у мужчин того же возраста; но различия постепенно стирались и изменяли направление после 60 лет [15]. Также в исследовании [16] было выявлено, что риск развития АГ у лиц среднего и пожилого возраста достигает почти 90%, а в возрасте моложе

Рисунок 3. Динамика заболеваемости артериальной гипертензией в когорте работников ПО «Маяк» за весь период наблюдения с 01.01.1948 по 31.12.2008



40 лет риск развития АГ у мужчин в два раза выше, чем у женщин.

В настоящем исследовании была изучена динамика заболеваемости АГ в когорте работников ПО «Маяк» за весь период наблюдения с 01.01.1948 г. по 31.12.2008 г. (рис. 3). «Грубый» показатель заболеваемости АГ увеличивался к концу периода наблюдения, что объясняется увеличением возраста работников изучаемой когорты.

Наблюдаемое увеличение стандартизованного показателя заболеваемости АГ в период 1948–1955 гг. связано с установлением «пропущенных» на предварительном медицинском осмотре диагнозов и регистрацией, по сути, накопленной заболеваемости (частоты выявления) при регулярном и тщательном медицинском наблюдении работников изучаемой когорты [5]. Увеличение стандартизованного показателя заболеваемости АГ в период 1986–2000 гг. обусловлено, по всей вероятности, сложными социально-экономическими условиями вследствие происшедшего в стране в 1985–1991 гг. периода «перестройки», а также периода 1990-х гг. после распада СССР [17]. В то же время можно отметить снижение «грубого» показателя заболеваемости АГ в период 2001–2009 гг., обусловленное, по-видимому, двумя причинами: а) к указанному периоду уже была зарегистрирована

распространенность АГ среди тех работников, кто был нанят на предприятие в 1948–1958 гг.; б) это период, когда средний возраст работников, нанятых на предприятие после 1972 года, составил 47–53 года, и, как следствие, большинство из этих работников еще не достигли возраста установления диагноза АГ.

В настоящем исследовании была изучена заболеваемость АГ в зависимости от таких нерациональных факторов, как отношение работников к употреблению алкоголя и ИМТ.

Заболеваемость АГ в зависимости от ИМТ, зарегистрированного на предварительном медицинском осмотре, представлена в таблице 2.

Выявлено, что заболеваемость АГ была значительно выше у мужчин и женщин изучаемой когорты, у которых на предварительном медицинском осмотре был зарегистрирован ИМТ более 25 кг/м² по сравнению с теми работниками, у которых была нормальная масса тела ($p < 0,05$).

Хорошо известно, что ожирение является не только одним из основных факторов, часто сочетающихся с АГ, но и патогенетическим фактором повышения АД [18]. При ожирении риск развития АГ-фактора, значительно повышающего риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркты и инсульты, увеличен втрое по сравнению

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА С УЧЕТОМ ПОЛА РАБОТНИКОВ
(НА 1000 РАБОТАЮЩИХ)**

Пол	ИМТ			
	< 25		≥ 25	
	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости
Мужчины	3805	18,99 ± 0,29	998	24,47 ± 0,78*
Женщины	1328	17,29 ± 0,50	898	21,85 ± 0,82*

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; * — статистически значимые различия по сравнению с лицами с индексом массы тела < 25 кг/м².

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ С УЧЕТОМ ПОЛА РАБОТНИКОВ
(НА 1000 РАБОТАЮЩИХ)**

Пол	Отношение к алкоголю					
	не употребляет/редко		умеренно		хронический алкоголизм	
	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости
Мужчины	340	18,99 ± 1,01	1539	19,74 ± 0,51	773	22,96 ± 0,81*§
Женщины	1125	19,3 ± 0,58	179	17,69 ± 1,4	51	22,12 ± 3,02

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с лицами, не употребляющими алкоголь; § — статистически значимые различия по сравнению с лицами, умеренно употребляющими алкоголь.

с лицами с нормальной массой тела. Как показано в исследовании INTERSALT, на каждые 4,5 кг прибавки веса систолическое АД (САД) увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [19]. Фрамингемское исследование показало, что САД и диастолическое АД (ДАД) возрастают с повышением ИМТ. На каждые лишние 4,5 кг САД повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [15].

В изучаемой когорте работников заболеваемость АГ была значимо выше у мужчин, страдающих хроническим алкоголизмом, по сравнению с работниками, не употребляющими и умеренно употребляющими алкоголь (табл. 3). У женщин статистически значимых различий не выявлено, что, по-видимому, объясняется меньшей распространенностью употребления алкоголя среди женщин и, как следствие, небольшой статистической мощностью исследования.

Начиная с 1970-х годов было проведено более 40 эпидемиологических исследований, касающихся вопроса изучения взаимосвязи между отношением к употреблению алкоголя и повышенным АД [20]. Обнаружена линейная зависимость уровня АД (или распространенности АГ) в популяциях от количества потребляемых спиртных напитков. Установлено, что алкоголь ослабляет эффекты антигипертензивной терапии, а его прессорное

действие сохраняется в течение 1–2 недель после употребления [21].

Так как работники изучаемой когорты подвергались профессиональному пролонгированному внешнему гамма- и/или внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония, был проведен анализ заболеваемости АГ в зависимости от радиационных факторов (табл. 4, 5). В настоящем исследовании не выявлено статистически значимого влияния внешнего гамма-облучения на заболеваемость АГ (табл. 4). В то же время установлено, что заболеваемость АГ у работников, которые подверглись пролонгированному внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени $> 0,05$ Гр, была значимо ниже, чем у работников, подвергшихся облучению в меньших дозах (табл. 5). Этот факт требует более детального исследования в будущем, когда будет доступна новая дозиметрическая система работников ПО «Маяк» — ДСРМ-2013. В настоящем исследовании основной возможной причиной обнаруженной зависимости заболеваемости АГ от дозы внутреннего облучения являются существенные неопределенности оценок доз внутреннего альфа-облучения на органы, особенно у работников, нанятых на предприятие в период 1948–1958 гг. и подвергшихся внутреннему облучению в высо-

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ
ВНЕШНЕГО ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ В ПЕЧЕНИ
С УЧЕТОМ ПОЛА РАБОТНИКОВ (НА 1000 РАБОТАЮЩИХ)**

Пол	Суммарная поглощенная доза внешнего гамма-излучения в печени, Гр					
	< 0,2		0,2–0,5		> 0,5	
	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости
Мужчины	2219	$19,73 \pm 0,37$	1203	$19,51 \pm 0,57$	1911	$18,68 \pm 0,47$
Женщины	1400	$17,84 \pm 0,53$	444	$19,82 \pm 1,04$	681	$18,43 \pm 0,76$

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ
ВНУТРЕННЕГО АЛЬФА-ИЗЛУЧЕНИЯ В ПЕЧЕНИ
С УЧЕТОМ ПОЛА РАБОТНИКОВ (НА 1000 РАБОТАЮЩИХ)**

Пол	Суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени, Гр					
	< 0,025		0,025–0,05		> 0,05	
	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости	Число случаев	Показатель заболеваемости
Мужчины	1416	$21,11 \pm 0,5$	481	$20,65 \pm 1,1$	963	$17,74 \pm 0,72^{*§}$
Женщины	694	$18,59 \pm 0,71$	253	$21,42 \pm 1,68$	600	$20,61 \pm 1,09$

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с группой с суммарной дозой внутреннего альфа-излучения $< 0,025$ Гр; § — статистически значимые различия по сравнению с группой с суммарной дозой внутреннего альфа-излучения 0,025–0,05 Гр.

ких дозах в связи с отсутствием средств индивидуальной защиты органов дыхания [7]. Кроме этого следует отметить, что лишь у 41 % работников, которые потенциально могли подвергнуться воздействию аэрозолей и плутония, была измерена альфа-активность плутония в моче. Как было уже показано ранее, «валидность» дозы внутреннего альфа-облучения оказывала значимое влияние на полученные оценки заболеваемости [22].

Вопрос о том, влияет ли облучение на уровень АД, до сих пор остается открытым, несмотря на усилия исследователей прояснить ситуацию [23–26]. Впервые повышенный риск смертности от АГ был обнаружен в исследовании японской когорты лиц, выживших после атомной бомбардировки в Японии [26]. В последующем, при расширении периода наблюдения в этой же когорте была показана статистически значимая квадратичная зависимость «доза-эффект» для заболеваемости АГ [24]. Кроме того, в исследовании Н. Sasaki и соавторов (2002) была показана небольшая, но статистически значимая зависимость САД и ДАД от дозы острого облучения [27]. Позднее были опубликованы результаты исследования когорты ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции, которые свидетельствовали о статистически значимом повышенном риске заболеваемости гипертонической болезнью [25]. В то же время в доступной литературе нет информации о влиянии пролонгированного или хронического облучения на заболеваемость и смертность от АГ; эта проблема до сих пор остается неизученной. В будущем мы планируем оценить риск заболеваемости и смертности от АГ в зависимости от пролонгированного внешнего и/или внутреннего облучения с учетом нерадиационных факторов в когорте работников ПО «Маяк».

Ранее было показано, что в когорте работников ПО «Маяк» заболеваемость и смертность от других болезней системы кровообращения, таких как ишемическая болезнь сердца и cerebrovasкулярные заболевания, зависели как от общеизвестных нерадиационных факторов риска (курение, употребление алкоголя, ИМТ и другие), так и от дозы профессионального облучения [22, 28].

В качестве основных механизмов развития и прогрессирования ишемической болезни сердца и АГ в отечественной и зарубежной литературе широко обсуждается роль дисфункции эндотелия [29, 30]. При АГ в ряде экспериментальных и клинических исследований выявлено нарушение гуморальной функции эндотелия: снижение синтеза NO, уровня простациклина, повышение эндотелина-1 (ЭТ-1), супероксид-аниона, С-реактивного белка,

интерлейкина-6, фибриногена, фактора Виллебранда, адгезивных молекул [31, 32]. В то же время результаты ряда исследований свидетельствуют о разнонаправленном действии на эндотелий ионизирующего излучения. Например, однократное облучение в дозах 0,5–50 Гр усиливало выработку NO через 24 часа после облучения зависимым от дозы образом [33], в то время как после хронического облучения в низких дозах показано транзитное увеличение ЭТ-1 в венозных эндотелиальных клетках [34]. Показано, что ионизирующее излучение может оказывать влияние на содержание маркера дисфункции эндотелия асимметричного диметиларгинина (ADMA), который, в свою очередь, способен ингибировать синтез NO, что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах и других тканях. Так, в мускулатуре желудочков сердца морских свинок, облученных йодом-131, при введении его в количестве 111×10^7 Бк/кг существенно снижалась концентрация ADMA [35].

Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что стандартизованные показатели заболеваемости АГ в когорте работников предприятия атомной промышленности, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, статистически значимо зависели от нерадиационных факторов (пол, достигнутый возраст, ИМТ, чрезмерное употребление алкоголя у мужчин) и не зависели от суммарной дозы внешнего гамма-облучения. Обнаруженная обратная зависимость показателей заболеваемости от дозы внутреннего альфа-облучения, обусловленная, по-видимому, существенными неопределенностями оценок доз альфа-облучения, требует дальнейшего уточнения с использованием новых дозиметрических систем.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. ICRP (2007). 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann ICRP. 37(2–4).
2. United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) Biological mechanisms of radiation actions at low doses. UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with scientific annexes. New York: United Nations. 2012;1:45 p.
3. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and non-cancer diseases. Radiat Res. 2012;177(3):229–243.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Евразийский кардиологи-

ческий журнал. 2015;2:5–33. [Clinical recommendations on diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Evrasijskij Kardiologicheskij Zhurnal* = Eurasian Cardiology Journal. 2015;2:5–33. In Russian].

5. Azizova TV, Day RD, Wald N, Muirhead CR, O'Hagan JA, Sumina MV et al. The "Clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.* 2008;94(5):449–458.

6. Vasilenko EK, Scherpelz RI, Gorelov MV, Strom DJ, Smetanin MYu. External Dosimetry Reconstruction for Mayak Workers (2010) AAHP Special Session Health. http://www.hps1.org/aaHP/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf

7. Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, Vostrotin VV, Vvedensky VE, Sokolova AB et al. Mayak worker dosimetry system 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Health Phys.* 2013;104(4):366–378.

8. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика (пособие для врачей). М.: Атомиздат, 1974. 384 с. [Merkov AM, Poljakov LE. Sanitary statistics (guidelines for physicians). Moscow: Atomizdat, 1974. P. 384. In Russian].

9. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2005–2007), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ». Информационно-статистический сб. М., 2008. 224 с. [Results of the second stage of epidemiological monitoring on arterial hypertension in Russian Federation (2005–2007) within the Federal Target Program "Prevention and management of arterial hypertension in Russian Federation". Information-statistical workbook. Moscow, 2008. P. 224. In Russian].

10. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *J Am Med Assoc.* 2003;289(18):2363–2369.

11. Маслова Н. П., Баранова Е. П. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб.: издательство СПбГМУ, 2000. 78 с. [Maslova NP, Baranova EP. Hypertensive diseases among females. St Petersburg: Publishing House of St Petersburg State Medical University, 2000. P. 78. In Russian].

12. Langenickel T, Buttgerit J, Pagel I. Characterization of an animal model of menopausal hypertension in SHR. *Hypertension.* 2003;43(2):460–463.

13. Muscelli E, Kozakova M, Flyvbjerg A, Kyriakopoulou K, Astiarraga BD, Glinborg D et al. The effect of menopause on carotid artery remodeling, insulin sensitivity and plasma adiponectin in healthy women. *Am J Hypertension.* 2009;22(4):364–370.

14. Heart disease and stroke statistics — 2006 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation.* 2006;113(6):85–151.

15. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96(1):308–315.

16. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence and control. *Annu Rev Public Health.* 2006;27:465–490.

17. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Константинов В. В., Капустина А. В. Артериальная гипертензия среди мужчин и женщин Москвы в различные временные периоды. Артериальная гипертензия. 2013;19(2):102–108. [Balanova YuA, Shal'nova SA, Deev AD, Konstantinova VV, Kapustina AV. Arterial hypertension among male and female citizens of Moscow in different calendar periods. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2013;19(2):102–108. In Russian].

18. Khoo CM, Liew CF, Chew SK, Tai ES. The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of metabolic syndrome. *Obesity* (Silver Spring). 2007;15(1):262–269.

19. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension.* 1989;14(5):570–577.

20. Жиров И. В., Винникова М. А., Агибалова Т. В. Алкоголь и женское сердце: влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и сердечно-сосудистый континуум. Сердце. 2006;5(7):364–367. [Zhiron IV, Vinnikova MA, Agibalova TV. Alcohol consumption and female heart: influence on cardiovascular incidence and cardiovascular continuum. *Serdtsse* = Heart. 2006;5(7):364–367. In Russian].

21. Wilkinson B, Waring VS, Cockcroft DR. Hypertension. Translated from English. Budapest: Crew Kft. 2005;230 p.

22. Azizova TV, Haylock RGE, Moseeva MB, Bannikova MV, Grigoryeva ES. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak worker cohort 1948–1982. *Radiation Research.* 2014;182(5):529–544.

23. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *Br Med J.* 2010;340: b5349.

24. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. *Radiat Res.* 2004;161(6):622–632.

25. Ivanov VK, Maksimov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys.* 2006;90(3):199–207.

26. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K. 1999. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat Res.* 1999;152(4):374–389.

27. Sasaki H, Wong FL, Yamada M, Kodama K. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(10):974–981.

28. Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock RGE, Pikulina MV, Moseeva MB. Ischemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948–1982. *Br J Radiol.* 2015;88(1054):20150169.

29. Либов И. А., Киселев М. В., Смирнова В. Ю., Автандилов А. Г., Яковлев В. Н. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией. Русский медицинский журнал. 2008;16(4):211–216. [Libov IA, Kiselev MV, Smirnova VYu, Avtandilov AG, Yakovlev VN. Prognostic role of endothelin and potential for its modification in patients with unstable angina. *Russkij Meditsinskij Zhurnal* = RMJ. 2008;16(4):211–216. In Russian].

30. Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Власов Т. Д., Гавришева Н. Н. Типовые формы дисфункции эндотелия. Клинико-лабораторный консилиум. 2007;18:31–35. [Petrishchev NN, Vasina LV, Vlasov TD, Gavrisheva NN. Kliniko-laboratornyj Konsilium = Clinical and Laboratory Consilium. 2007;18:31–35. In Russian].

31. Небиеридзе Д. В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2005;7(1):31–38. [Nebieridze DV. Clinical implication of endothelial dysfunction associated with arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii* = System Hypertension. 2005;7(1):31–38. In Russian].

32. Шляхто Е. В., Моисеева О. М., Лясникова Е. А., Виллеальде С. В., Емельянов И. В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2004;44(4):20–23. [Shlyakhto EV, Moiseeva OM, Lyasnikova EA, Villevalde SV, Emelyanov IV. Rheological properties

of blood and endothelial function in patients with hypertensive disease. *Kardiologiia*. 2004;44(4):20–23. In Russian].

33. McKinney LC, Aquilla EM, Coffin D, Wink DA, Vodovotz Y et al. Ionizing radiation potentiates the induction of nitric oxide synthase by IFN- γ and/or LPS in murine macrophage cell lines: role of TNF- α . *J Leukoc Biol*. 1998;64(4):459–466.

34. Lanza V, Fadda P, Iannone C, Negri R. Low-dose ionizing radiation stimulates transcription and production of endothelin by human vein endothelial cells. *Radiat Res*. 2007;168(2):193–198.

35. Vardar SA, Gunduz O, Altun GD, Aydogdu N, Karadag H, Torun N et al. The alteration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in cardiac and gastrocnemius muscles following radioactive iodine application in guinea pigs and the effect of L-carnitine on this alteration. *Int J Radiat Biol*. 2011;87(1):2–7.

Информация об авторах

Кузнецова Ксения Васильевна — младший научный сотрудник ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА;

Азизова Тамара Васильевна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке, заведующая клиническим отделом ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА;

Банникова Мария Владимировна — младший научный сотрудник ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА;

Багаева Ярослава Петровна — врач-невролог ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 71» ФМБА;

Фотьева Надежда Павловна — врач-терапевт ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 71» ФМБА;

Азизова Елена Вячеславовна — врач-терапевт ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 71» ФМБА.

Author information

Ksenia V. Kuznetsova, MD, Junior Researcher, Southern Urals Biophysics Institute;

Tamara V. Azizova, MD, PhD, Deputy Director on Science, Head, Clinical Department, Southern Urals Biophysics Institute;

Maria V. Bannikova, MD, Junior Researcher, Southern Urals Biophysics Institute;

Yaroslava P. Bagaeva, MD, Neurologist, Central Medical and Sanitary Unit № 71;

Nadezhda P. Fotyeva, MD, Physician, Central Medical and Sanitary Unit № 71;

Elena V. Azizova, MD, Physician, Central Medical and Sanitary Unit № 71.

Фармакокинетика фимасартана — нового представителя класса блокаторов АТ₁-рецепторов к ангиотензину II в российской популяции

Ж. Д. Кобалава¹, Ю. В. Котовская¹, В. В. Толкачева¹,
Е. В. Корнева², Н. Ю. Хозяинова², М. Ю. Самсонов²,
Д. Е. Колода², А. О. Конради³

¹ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
Москва, Россия

² Научный отдел Медицинского департамента
АО «Р-Фарм», Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию
31.03.16 и принята к печати 19.04.16.

Резюме

Фимасартан — новый мощный блокатор АТ₁-рецепторов к ангиотензину II, изученный в широком спектре доклинических и клинических исследований в Республике Корея. **Цель исследования** — оценить фармакокинетические (ФК) параметры фимасартана в российской популяции. **Материалы и методы.** В открытое исследование фармакокинетики фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг включены 15 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени. Концентрацию препарата определяли валидированным методом с использованием преципитации белка для экстракции образцов с последующей жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией. **Результаты.** Фимасартан 60 мг быстро всасывался, максимальные концентрации в плазме наблюдались через 1,0 час, индивидуальный диапазон значений — от 0,50 до 4,00 часов. После достижения максимальной концентрации наблюдалось двухфазное снижение, при этом начало фазы элиминации — через 2,5–8,0 часов после приема препарата. Количественно определяемые концентрации фимасартана в плазме наблюдались до последней временной точки сбора образцов через 24 часа после приема препарата в диапазоне от 1,33 до 11,2 нг/мл. Значение конечного периода полувыведения — 5,8 часа, данные варьировали от 4,40 до 7,93 часа. **Заключение.** ФК параметры фимасартана у больных АГ в российской популяции соответствовали данным корейских пациентов с АГ и здоровых добровольцев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы АТ₁-рецепторов к ангиотензину II, фимасартан, фармакокинетика, российская популяция

Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Толкачева В. В., Корнева Е. В., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю., Колода Д. Е., Конради А. О. Фармакокинетика фимасартана — нового представителя класса блокаторов АТ₁-рецепторов к ангиотензину II в российской популяции. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):309–315. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-309-315.

Pharmacokinetics of Fimasartan, a novel angiotensin II receptor type 1 antagonist in Russian population

Zh. D. Kobalava¹, Yu. V. Kotovskaya¹, V. V. Tolkacheva¹,
E. V. Korneva², N. Yu. Khozyainova², M. Yu. Samsonov²,
D. E. Koloda², A. O. Konradi³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² JSC "R-Pharm", Moscow, Russia

³ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

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

Received 31 March 2016;
accepted 19 April 2016.

Abstract

Objective. Fimasartan, a novel potent angiotensin II receptor blocker, was evaluated in various preclinical and clinical studies in Korea. Considering that Korean population were studied in pivotal clinical trials, determination of Fimasartan pharmacokinetics in Russian patients was performed. **Design and methods.** Open-label study on fimasartan pharmacokinetics after single use of fimasartan 60 mg included 15 patients with established arterial hypertension (HTN) 1–2 grade. Drug concentration was evaluated by protein precipitation for sample extraction followed by liquid chromatograph mass spectrometry. **Results.** Fimasartan 60 mg was quickly absorbed after oral uptake, and maximal product concentrations in plasma were observed after 1,0 hour (t_{max} median), individual range of t_{max} values was from 0,50 to 4,00 hours after product uptake. After C_{max} was achieved fimasartan concentration biphasic reduction started, and elimination phase began 2,5–8 hours after medication uptake in all patients. Fimasartan plasma concentration was identifiable until last timepoint of sampling 24 hours after drug uptake in the range of 1,33 to 11,2 ng/ml. Apparent terminal half-life period ($t_{1/2}$) was 5.8 hours, individual data was in the range of 4,40 to 7,93 hours. **Conclusions.** Pharmacokinetics of fimasartan in HTN patients in Russian population correlates well to the data obtained in Korean patients with HTN as well as in healthy volunteers.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, fimasartan, pharmacokinetics, Russian population

For citation: Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Tolkacheva VV, Korneva EV, Khozyainova NYu, Samsonov MYu, Koloda DE, Konradi AO. Pharmacokinetics of Fimasartan, a novel angiotensin II receptor type 1 antagonist in Russian population. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(3):309–315. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-309-315.

Введение

Блокаторы AT_1 -рецепторов к ангиотензину II (БРА) — один из наиболее активно развивающихся классов препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ). На сегодняшний день это лучший по переносимости класс антигипертензивных препаратов [1–5]. В 2014 году в рекомендациях американского общества по АГ (American Society of Hypertension, ASH) и международного общества по АГ (International Society of Hypertension, ISH) впервые сформулировано принципиально новое

положение о месте сартанов в лечении пациентов с АГ: «БРА хорошо переносятся. Поскольку они не вызывают кашля, редко приводят к ангионевротическому отеку и характеризуются сопоставимыми с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эффектами и преимуществами, они предпочтительны по сравнению с ингибиторами АПФ. Так как БРА не дают дозозависимых нежелательных эффектов, разумно начинать лечение ими в средних и даже максимальных одобренных дозах» [4, 5]. За период с 2002 по 2013 годы в России

назначение БРА пациентам с АГ выросло в 9,6 раза [6]. До настоящего времени одобрены для применения и зарегистрированы в Российской Федерации 8 представителей класса: лозартан, валсартан, телмисартан, эпросартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан.

Фимасартан — новый непептидный неконкурентный необратимый БРА, созданный и зарегистрированный в Республике Корея для применения по показанию «лечение АГ». Фармакокинетика и фармакодинамика фимасартана изучена в широком спектре доклинических и клинических исследований [7–9].

Фимасартан является высокоселективным антагонистом AT_1 -рецепторов, что подтверждается минимальной ($0,13 \text{ нМ}$) по сравнению с другими сартанами (азилсартан — $2,6 \text{ нМ}$, олмесартан — $6,7 \text{ нМ}$, телмисартан — $5,1 \text{ нМ}$) средней ингибирующей концентрацией (IC_{50}), необходимой для 50% ингибирования связи с рецептором; при этом скорость диссоциации фимасартана из связи с AT_1 -рецептором минимальная, полупериод диссоциации $T_{1/2}$ максимальный — 63,7 минуты [7, 8, 10]. В эксперименте фимасартан продемонстрировал более выраженную способность устранять спазм изолированной аорты у кроликов по сравнению с лозартаном и кандесартаном [7].

Фармакокинетика фимасартана подробно изучена в корейской популяции. Фимасартан быстро абсорбируется после перорального применения: интервал времени до достижения пиковой концентрации в плазме крови после приема у здоровых лиц и пациентов с АГ составляет 0,5–3,0 часа и 0,5–1,3 часа соответственно. Конечный период полувыведения у пациентов с АГ составляет около 7,0–10,0 часов, а накопление при использовании один раз в день является минимальным. В диапазоне доз от 20 до 480 мг фимасартан обладает линейной фармакокинетикой. При концентрации фимасартана от 0,01 до 100 мкг/мл *in vitro* связывание с белком в плазме крови человека составляет от 95,6 до 97,2% и не зависит от дозы. Цитохром Р3А4 является основным ферментом, метаболизирующим фимасартан. Роль метаболизма в выведении фимасартана минимальна, поскольку исходное вещество составляет $\geq 85\%$ доли циркулирующего фимасартана в плазме крови человека. Выведение препарата почками также незначительно: спустя 24 или 144 часа после приема препарата в моче определялось примерно 3–5% дозы фимасартана [11]. Рекомендуемая терапевтическая доза фимасартана составляет 60–120 мг.

Клинические данные указывают на высокую антигипертензивную эффективность фимасартана,

превосходящую лозартан и не уступающую кандесартану, свидетельствуют о быстром развитии антигипертензивного эффекта и поддержании его на протяжении 24 часов. [12]. Данные корейского открытого наблюдательного исследования с участием 14 151 пациента с АГ подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и благоприятный профиль переносимости препарата как у ранее не леченных больных, так и при переходе с других режимов терапии на фимасартан или дополнительном приеме препарата к другим классам антигипертензивных средств [13, 14].

Современные регуляторные требования для регистрации нового лекарственного препарата в России предполагают наличие данных клинических исследований в российской популяции. Принимая во внимание потенциальную возможность различий фармакокинетики препаратов в различных популяциях, которые могут потребовать коррекции дозы или затруднить перенос клинических данных с одной популяции на другую, представляется важным получение информации о фармакокинетике и фармакодинамике фимасартана в российской популяции больных АГ. С этой целью было спланировано исследование III фазы: «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности фимасартана, таблетки 60/120 мг и лозартана, таблетки 50/100 мг, у взрослых пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени», в рамках которого у части пациентов была выполнена оценка фармакокинетики фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг. Результаты фармакокинетического исследования были представлены на XXV Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике в Милане 12–15 июня 2015 года [15] и излагаются в данной статье.

Материалы и методы

В открытое исследование по оценке фармакокинетики фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг были включены 15 пациентов (средний возраст $47,8 \pm 9,3$ года) с установленной АГ 1–2-й степени, из них 14 (93,3%) европеоидной и 1 (6,7%) монголоидной расы. В фармакокинетическую часть были включены пациенты, соответствующие критериям отбора и рандомизации в основное исследование, у которых с момента постановки диагноза первичной АГ прошло не менее трех месяцев. Все пациенты соответствовали следующим критериям на визите скрининга: среднее систолическое артериальное давление (САД) в положении сидя $\leq 179 \text{ мм рт. ст.}$ для ранее регулярно не леченных

антигипертензивными препаратами больных, 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. Пациенты, которым требовался «период отмыва» от предшествующей антигипертензивной терапии, должны были соответствовать дополнительным критериям на визите рандомизации: САД ≥ 140 мм рт. ст. и ≤ 179 мм рт. ст. В исследование не включались пациенты, которым необходим прием более одного антигипертензивного препарата, пациенты со вторичной АГ, известным односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий, гиперкалиемией $> 5,0$ ммоль/л, известной гиперчувствительностью к антагонистам рецепторов ангиотензина II или любому другому компоненту исследуемого препарата или препарата сравнения, противопоказаниями для приема блокаторов рецепторов ангиотензина, анамнезом инфаркта миокарда и/или нестабильной стенокардии, и/или острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки, и/или чрескожных коронарных вмешательств, и/или аортокоронарного шунтирования, и/или тяжелым поражением коронарных артерий, и/или облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, и/или ретинопатии III–IV степени, клинически значимым поражением клапанов сердца, хронической сердечной недостаточностью выше I функционального класса, снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/ $1,73$ м², уровнем трансаминаз ≥ 2 верхних границ нормы, неконтролируемым сахарным диабетом (гликированный гемоглобин HbA1c $> 7\%$), клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей, тяжелыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта или другими состояниями, которые могли нарушить всасывание, распределение и выведение исследуемых препаратов, беременные и кормящие грудью.

Образцы крови для определения фармакокинетического профиля фимасартана собирали в день рандомизации натощак до приема препарата, затем через 15 минут, 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов и 24 часа после приема фимасартана 60 мг (всего 13 образцов). Все это время пациенты находились в центре. Препарат принимался натощак. Для сбора образцов крови использовали пробирки, содержащие литий-гепарин в качестве антикоагулянта. Концентрацию препарата определяли с использованием преципитации белка для экстракции образцов с последующей жидкостной хроматографией с tandemной масс-спектрометрией [16, 17]. До выполнения анализа образцы хранились в морозильной камере

при номинальной температуре -80 °C. Анализ образцов выполнялся в лаборатории «Кованс Лабораториз Лимитед», Харрогейт (CLEH). Все образцы были проанализированы через 124 дня после сбора, то есть в пределах периода подтвержденной стабильности, составляющего 236 дней.

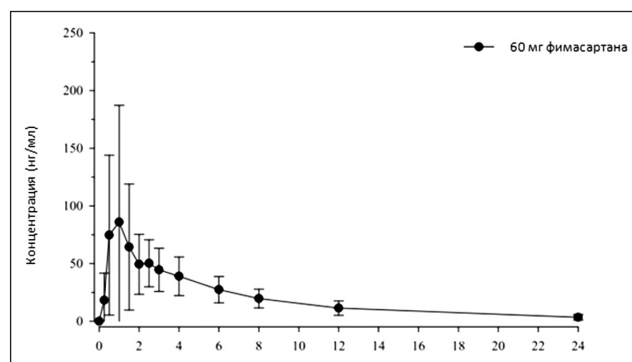
Фармакокинетические (ФК) параметры определялись исходя из величин концентрации фимасартана в плазме, при помощи некомпартментных процедур с использованием валидированного программного обеспечения (Phoenix WinNonlin, версия 6.2.1). Для расчета ФК параметров использовалось фактическое время сбора образцов крови после приема препарата. Определялись следующие ФК показатели: площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last} , где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией ($\text{AUC}_{0-t_{\text{last}}}$), площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности ($\text{AUC}_{0-\infty}$), процент $\text{AUC}_{0-\infty}$, который является результатом экстраполяции от t_{last} до бесконечности ($\% \text{AUC}_{\text{extrap}}$), максимальная концентрация препарата (C_{max}), время достижения максимальной концентрации препарата (t_{max}) и кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$).

Результаты

Геометрические средние и коэффициенты вариации (CV%) для параметров фармакокинетики фимасартана при приеме в дозе 60 мг представлены в таблице 1.

На рисунке представлена динамика концентрации фимасартана после однократного приема внутрь 60 мг.

Рисунок. Концентрация* фимасартана в плазме крови после приема внутрь в дозе 60 мг



Примечание: * — среднее арифметическое $\pm$ CO.

После перорального приема фимасартана 60 мг препарат быстро всасывался, при этом максимальные концентрации препарата в плазме наблюдались через 1,0 час (медиана t_{max}), индивидуальный диа-

Таблица 1

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФИМАСАРТАНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ В ДОЗЕ 60 МГ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (n = 15)**

Параметр	Геометрические средние значения (CV %)
$AUC_{0-t_{last}}$ (нг × ч/мл)	412 (50,1)
$AUC_{0-\infty}$ (нг × ч/мл)	446 (53,9)
% AUC_{extrap} (%)	5,68 (66,1)
C_{max} (нг/мл)	89,5 (86,8)
t_{max} (ч)	1,00 (0,500–4,00)
$t_{1/2}$ (ч)	5,78 (18,0)

Примечание: $AUC_{0-t_{last}}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last} , где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности; % AUC_{extrap} — результат экстраполяции от t_{last} до бесконечности; C_{max} — максимальная концентрация препарата; t_{max} — время достижения максимальной концентрации препарата; $t_{1/2}$ — кажущийся конечный период полувыведения; CV — коэффициент вариации.

Таблица 2

**СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФИМАСАРТАНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ В ДОЗЕ 60 МГ В РОССИЙСКОЙ
И КОРЕЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Параметр	Российская популяция (n = 15)	Корейская популяция (n = 10)	Соотношение (Российская/ корейская популяции)
$AUC_{0-t_{last}}$ (нг × ч/мл)	412 (50,1)	455 (29,2)	0,91
$AUC_{0-\infty}$ (нг × ч/мл)	446 (53,9)	471 (29,4)	0,95
C_{max} (нг/мл)	89,5 (86,8)	81,3 (68,1)	1,10
t_{max} (ч)	1,00 (0,500–4,00)	1,30 (0,500–6,00)	–0,30*

Примечание: $AUC_{0-t_{last}}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last} , где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности; % AUC_{extrap} — результат экстраполяции от t_{last} до бесконечности; C_{max} — максимальная концентрация препарата; t_{max} — время достижения максимальной концентрации препарата; * — наличие статистически значимых различий (российская популяция — корейская популяция).

пазон значений t_{max} составлял от 0,50 до 4,00 часов после приема препарата.

После достижения C_{max} наблюдалось двухфазное снижение концентрации фимасартана в плазме, при этом начало фазы элиминации наблюдалось через 2,5–8 часов после приема препарата у всех пациентов. Количественно определяемые концентрации фимасартана в плазме наблюдались до последней временной точки сбора образцов через 24 часа после приема препарата в диапазоне от 1,33 до 11,2 нг/мл. Значение кажущегося конечного периода полувыведения ($t_{1/2}$) составило 5,8 часов, индивидуальные данные варьировали в диапазоне от 4,40 до 7,93 часов. Эти данные считаются достоверными, поскольку расчет был произведен для периода, превышающего $t_{1/2}$ более чем в два раза. Вариабельность показателей между пациентами (геометрическое среднее CV %) была высокой, при этом значения для $AUC_{0-t_{last}}$, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} составили 50,1; 53,9 и 86,8 % соответственно.

Обсуждение

В проведенном нами исследовании была изучена ФК фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг в российской популяции пациентов с АГ 1–2-й степени. Представляло интерес провести сравнительный анализ ФК параметров фимасартана в российской и корейской популяциях пациентов с АГ [7, 12]. В таблице 2 представлены геометрические средние и коэффициенты вариации (CV %) для параметров ФК фимасартана при приеме в дозе 60 мг в российской и корейской популяциях пациентов с АГ.

Сопоставление полученных нами данных с корейской популяцией пациентов АГ [12] показало, что после однократного приема фимасартана внутрь в дозе 60 мг медиана t_{max} в популяциях российских и корейских пациентов составила приблизительно 1 час с индивидуальным диапазоном значений от 0,5 до 4,0 часов и от 0,5 до 6,0 часов после приема препарата соответственно. Пиковое системное воздействие (C_{max}) и общее системное воздействие ($AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-t_{last}}$) фимасартана были

**СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФИМАСАРТАНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ ВНУТРИ В ДОЗЕ 60 МГ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ**

Параметр	Пациенты с артериальной гипертензией (n = 15)	Здоровые добровольцы (n = 6)	Соотношение (пациенты/здоровые добровольцы)
AUC _{0-tlast} (нг. ч/мл)	412 (50,1)	393 (16,7%)	1,05
AUC _{0-∞} (нг. ч/мл)	446 (53,9)	413 (15,7%)	1,08
C _{max} (нг/мл)	89,5 (86,8)	66,2 (52,2%)	1,35
t _{max} (ч)	1,00 (0,500–4,00)	3,00 (0,500–4,00)	–2,00*

Примечание: AUC_{0-tlast} — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last}, где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией; AUC_{0-∞} — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности; % AUC_{extrap} — результат экстраполяции от t_{last} до бесконечности; C_{max} — максимальная концентрация препарата; t_{max} — время достижения максимальной концентрации препарата; * — наличие статистически значимых различий (пациенты с артериальной гипертензией — здоровые добровольцы).

схожими в популяциях российских и корейских пациентов [7].

Особый интерес представляло провести сравнительный анализ параметров ФК фимасартана в российской популяции пациентов с АГ и здоровых добровольцев [12, 18–20]. Сопоставление полученных нами данных с популяцией здоровых пациентов показало, что после однократного приема внутрь фимасартана в дозе 60 мг у здоровых добровольцев время достижения максимальной концентрации препарата (медиана) наступало на 2 часа позже по сравнению с пациентами с АГ 1–2-й степени. Пиковое системное воздействие (C_{max}) было в 1,4 раза выше у пациентов с АГ. При этом общее системное воздействие (AUC_{0-∞} и AUC_{0-tlast}) было сопоставимо в обеих популяциях. Значение t_{1/2} было сопоставимо и составляло приблизительно 5–6 часов (в российской популяции пациентов с АГ — 5,78 часа, CV% — 18,0%; у здоровых добровольцев — 5,37 часа, CV% — 9,39%).

В таблице 3 представлены геометрические средние и коэффициенты вариации (CV%) для параметров ФК фимасартана при приеме в дозе 60 мг в российской популяции пациентов с АГ и здоровых добровольцев.

Возможно, выявленные различия могли быть связаны с различиями в количестве участников исследований (в российском исследовании — 15, в корейском — 6 пациентов), а также высокой вариабельностью показателей между участниками российского исследования и умеренной вариабельностью в корейском исследовании [20, 21].

Заключение

Таким образом, полученные данные о фармакокинетических параметрах (AUC, C_{max} и t_{max}) фима-

сартана у больных АГ в российской популяции соответствовали таковым у корейских пациентов с АГ [7, 12] и у здоровых добровольцев [12, 18–20]. Величина системного воздействия фимасартана в течение 24 часов была сопоставимой в обеих популяциях.

Финансирование исследования

Данное исследование проводилось и финансировалось компанией АО «Р-Фарм».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. Drug Saf. 1999;21(1):23–33.
- 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
- Volpe M, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. Integr. Blood Press. Control 2012;5:19–25. doi: 10.2147/IBPC.S13784.
- 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 a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of hypertension. J Hypertens. 2014;32(1):3–15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065.
- 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.

6. 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].
7. Kim JH, Lee JH, Paik SH, Chi YH. Fimasartan a novel angiotensin ii receptor antagonist. Arch Pharm Res. 2012;35(7):1123–1126.
8. Kim TW, Yoo BW, Lee JK, Kim JH, Lee KT, Chi YH et al. Synthesis and antihypertensive activity of pyrimidin-4 (3H)-one derivatives as losartan analogue for new angiotensin II receptor type 1 (AT1) antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2012;22(4):1649–1654.
9. Chi YH, Lee JH, Kim JH, Tan HK, Kim SL, Lee JY et al. Pharmacological characterization of BR-A-657, a highly potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Biol Pharm Bull. 2013;36(7):1208–1215.
10. Choi MJ, Kwon GH, Han NS, Yoo BW, Kim JH, Paik SH et al. Development of 3D-QSAR CoMSIA models for 5- (biphenyl-2-yl)-1H-tetrazole derivatives as angiotensin II receptor type 1 (AT1) antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2013;23(16):4540–4546.
11. Kim TH, Shin S, Bashir M, Chi YH, Paik SH, Lee JH et al. Pharmacokinetics and metabolite profiling of fimasartan, a novel antihypertensive agent, in rats. Xenobiotica. 2014;44(10):913–925.
12. 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.
13. Lee H, Jang IJ, Yu KS, Choi E, Oh BH. A Population pharmacokinetic analysis of fimasartan, a selective angiotensin ii receptor antagonist, in healthy Caucasian subjects and Korean patients with hypertension. Clin Pharmacol Drug Develop. 2013;2(2):162–172.
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. Kobalava Zh, Korneva E, Tolkacheva V, Kotovskaya Y, Samsonov M, Ajmi H et al. Pharmacokinetic parameters of fimasartan in Russian patients with arterial hypertension. J Hypertens. 2015;33.e-Suppl 1: e259-e260 (abstract PPLB01.25).
16. Shin BS, Kim TH, Paik SH, Chi YH, Lee JH, Tan HK et al. Simultaneous determination of fimasartan, a novel antihypertensive agent, and its active metabolite in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Biomed Chromatography. 2011;25(11):1208–1214.
17. Yoon SH, Oh S, Kim HS, Yi S, Yu KS, Jang IJ et al. Validated LC–MS/MS Assay for the quantitative determination of fimasartan in human plasma: application to pharmacokinetic studies. J Chromatogr Sci. 2015;53(8):1250–1256. doi:10.1093/chromsci/bmu219
18. Chi YH, Lee H, Paik SH, Lee JH, Yoo BW, Kim JH et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of fimasartan following single and repeated oral administration in the fasted and fed states in healthy subjects. Am J Cardiovasc Drugs. 2011;11(5):335–346.
19. Lee H, Yang HM, Lee HY, Kim JJ, Choi DJ, Seung KB et al. Efficacy and tolerability of once-daily oral fimasartan 20 to 240 mg/d in Korean patients with hypertension: findings from two phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Clin Ther. 2012;34(6):1273–1289.
20. Ghim JL, Paik SH, Hasanuzzaman M, Chi YH, Choi HK, Kim DH et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of the angiotensin II receptor antagonist fimasartan in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2015;56(5):576–80. doi: 10.1002/jcph.618
21. Lee J, Han S, Jeon S, Hong T, Yim DS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of fimasartan applied to predict the influence of a high fat diet on its blood pressure-lowering effect in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(1):11–20.

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Толкачева Вероника Владимировна — кандидат медицинских наук, консультант, кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Корнева Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, научный советник Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

Хозяинова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, медицинский советник Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

Самсонов Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, медицинский директор Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

Колода Дмитрий Евгеньевич — руководитель Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

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

Author information

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, PFUR;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, PFUR;

Veronika V. Tolkacheva, MD, PhD, Consultant, Department of Propedeutics of Internal Diseases, PFUR;

Elena V. Korneva, MD, PhD, Scientific adviser, Medical Department, JSC “R-Pharm”;

Natalya Yu. Khozyainova, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Adviser, Clinical Development & Medical Affairs, Medical Department, JSC “R-Pharm”;

Mikhail Yu. Samsonov, MD, PhD, Chief Medical Officer, Medical Department, JSC “R-Pharm”;

Dmitry E. Koloda, MD, Head of Clinical Development & Medical Affairs Medical Department, JSC “R-Pharm”;

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

Сравнение воспроизводимости традиционной и усредненной электрокардиографии

А. А. Семенкин, О. И. Чиндарева, Н. В. Махрова,
И. Е. Сивков, Л. А. Живилова, Г. И. Нечаева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», Омск, Россия

Контактная информация:

Семенкин Александр Анатольевич,
ОмГУ, ул. Красный Путь, д. 127, Омск,
Россия, 644033.
E-mail: asemyonkin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
21.04.16 и принята к печати 20.06.16.

Резюме

Цель исследования заключалась в сравнении воспроизводимости усредненной и традиционной электрокардиограммы (ЭКГ). **Материалы и методы.** 20 практически здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин в возрасте 18–25 лет) обследованы дважды с интервалом в 1 неделю. Регистрация ЭКГ осуществлялась с помощью компьютеризированного электрокардиографа в 12 общепринятых отведениях и системе ортогональных отведений по Франку в течение 5 минут. Для математического усреднения ЭКГ использовалась разработанная нами программа «HR ECG». При определении воспроизводимости методов оценивались сумма продолжительностей зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS и амплитуд зубцов Р, Q, R, S и Т в оператор-независимых отведениях — I стандартном при регистрации в 12 отведениях и Y при регистрации в системе ортогональных отведений по Франку традиционной и усредненной ЭКГ, а также наиболее широко используемые индексы гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): Sokolow-Lyon, Cornell voltage, Cornell product. **Результаты.** Коэффициент вариабельности для временных показателей при повторных исследованиях для традиционной и усредненной ЭКГ составил 13,1 % против 4,8 % ($p < 0,01$) для I стандартного отведения и 16 % против 4,8 % ($p < 0,01$) для отведения Y соответственно. Коэффициент вариабельности для амплитудных показателей при повторных исследованиях для традиционной и усредненной ЭКГ составил 12,2 % против 7,2 % ($p < 0,01$) для I стандартного отведения и 10,3 % против 6,7 % ($p < 0,05$) для отведения Y соответственно. Для индексов ГЛЖ Sokolow-Lyon, Cornell voltage, Cornell product по данным неусредненной и усредненной ЭКГ вариабельность составила 12,3; 16,9 и 12,8 % против 8,0; 14,2 и 10,1 % соответственно ($p < 0,05$ для всех показателей). **Выводы.** Воспроизводимость усредненной ЭКГ значительно превышает традиционный метод, как в отношении амплитудных, так и временных характеристик, а также индексов ГЛЖ сердца. Использование метода в клинической практике повысит надежность индивидуализированной оценки изменений миокарда при одномоментном исследовании и в динамике, а в исследованиях с ЭКГ контролем позволит сократить время или объем групп для достижения статистически значимого результата.

Ключевые слова: усредненная электрокардиография, воспроизводимость

Для цитирования: Семенкин А. А., Чиндарева О. И., Махрова Н. В., Сивков И. Е., Живилова Л. А., Нечаева Г. И. Сравнение воспроизводимости традиционной и усредненной электрокардиографии. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):316–323. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-316-323.

Comparison of reproducibility of conventional and signal-averaged electrocardiography

A. A. Semenkin, O. I. Chindareva, N. V. Makhrova,
I. E. Sivkov, L. A. Zhivilova, G. I. Nechaeva

Dostoevsky Omsk State University, Omsk, Russia

Corresponding author:

Aleksandr A. Semenkin,
Dostoevsky Omsk State University,
127 Krasniy Put' street, Omsk,
644033 Russia.
E-mail: asemyonkin@mail.ru

Received 21 April 2016;
accepted 20 June 2016.

Abstract

Objective. The aim of our study was to compare the reproducibility of signal-averaged and conventional electrocardiogram (ECG). **Design and methods.** The study group included 20 young healthy volunteers (10 men and 10 women, aged 18–25 years) examined twice with one-week interval. Twelve-lead and Frank's orthogonal system ECG recordings were acquired during 5 minutes using computerized ECG device at each examination; conventional and averaged ECG analyses were performed. Mathematical processing to get averaged ECG in each lead was performed using original program «HR ECG». The sum of P wave, PQ interval, and QRS durations and the sum of P, Q, R, S, T waves amplitudes (amplitudes) in lead I of 12-lead ECG and in lead Y in Frank's lead system and left ventricular hypertrophy (LVH) indices (Sokolow-Lyon, Cornell voltage, Cornell product) were used for the evaluation of reproducibility. **Results.** Variation coefficients of durations between two evaluations of conventional and signal-averaged ECG were 13,1 % versus 4,8 % ($p < 0,01$) for lead I and 16 % versus 4,8 % ($p < 0,01$) for lead Y, respectively. Variation coefficients of amplitudes between two examinations of conventional and signal-averaged ECG were 12,2 % versus 7,2 % ($p < 0,01$) for lead I and 10,3 % versus 6,7 % for lead Y ($p < 0,05$), respectively. Variation coefficients of Sokolow-Lyon index, Cornell voltage and Cornell product were 12,3; 16,9 и 12,8 % versus 8,0; 14,2 и 10,1 %, respectively ($p < 0,05$ for all variables). **Conclusions.** The reproducibility of the signal-averaged ECG is significantly higher than the conventional one for interval duration, wave amplitude, as well as for LVH indices. The use of this method in clinical practice will increase the reliability of individual evaluation of myocardial changes at single examination and during follow-up. In studies with ECG control it may contribute to the decrease in study duration or group size required to reach statistically significant differences.

Key words: signal-averaged electrocardiography, reproducibility

For citation: Semenkin AA, Chindareva OI, Makhrova NV, Sivkov IE, Zhivilova LA, Nechaeva GI. Comparison of reproducibility of conventional and signal-averaged electrocardiography. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(3):316–323. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-316-323.

Введение

Распространенность заболеваний системы кровообращения сохраняется на стабильно высоком уровне [1]. Несмотря на появившуюся в последние годы отчетливую тенденцию к снижению кардиоваскулярной смертности, она по-прежнему занимает лидирующее место в структуре причин смерти населения Российской Федерации [2]. В связи с этим

наряду с профилактикой и своевременным лечением сердечно-сосудистой патологии не теряет актуальности совершенствование методов диагностики.

Среди многочисленных диагностических методов, применяемых в кардиологии, важное место занимает метод электрокардиографии (ЭКГ), который за многолетнюю историю своего существования зарекомендовал себя как надежный и весьма

информативный способ диагностики различных сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Несомненными достоинствами метода являются доступность, невысокая стоимость исследования, а также простота регистрации электрокардиосигнала.

Роль ЭКГ определяется не только возможностью выявления ряда патологических состояний при одномоментном исследовании. Важной задачей является также динамическая оценка изменений в миокарде, что может использоваться для контроля эффективности или безопасности терапевтических вмешательств, как, например, в отношении гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца при лечении артериальной гипертензии или продолжительности интервала QT при назначении антиаритмических препаратов. В этих ситуациях особое значение приобретает надежность информации, получаемой при использовании данного метода исследования, так как эта информация может служить основой для изменения тактики лечения больного.

Однако метод ЭКГ обладает рядом недостатков. Среди них наиболее существенными являются низкая величина регистрируемого сигнала, значительное влияние внешних помех, зашумление сигнала в связи с активностью скелетной мускулатуры, появление артефактов взаимодействия электродов с кожей, вариабельность амплитуды сигнала, обусловленная дыхательными движениями и изменениями положения сердца в грудной клетке, а также субъективизм в выборе кардиоцикла для анализа. Вариабельность электрокардиосигнала может быть также связана с ошибками при наложении электродов. Даже небольшое смещение электродов может приводить к существенным изменениям морфологии элементов ЭКГ [4].

Указанные недостатки обуславливают низкую воспроизводимость амплитудных и временных показателей традиционной ЭКГ [5–7]. Изменчивость показателей ЭКГ под влиянием биологических и технических факторов может стать источником ошибочного заключения о наличии или отсутствии изучаемого признака. Так, в исследованиях показана высокая вариабельность традиционно используемых ЭКГ критериев ГЛЖ (13,7–19,0% для индекса Sokolow-Lyon, 11–24,8% для вольтажного критерия Cornell, 13,7–22,3% для индекса Gubner-Ungerleider), которая по данным исследователей в 5–17% случаев может приводить к реклассификации ГЛЖ, когда ЭКГ расценивается как нормальная при первом исследовании, а при повторном — как характерная для ГЛЖ и наоборот [6–9].

Таким образом, несовершенство традиционной ЭКГ может существенно снижать надежность метода при динамической оценке ряда патологических

состояний. Учитывая высокую вариабельность кардиосигнала традиционной ЭКГ, представляется сомнительным, что повторные исследования у конкретного пациента будут отражать реальные изменения в миокарде, особенно при небольшой величине этих изменений. Динамика показателей будет заметна лишь при значительной величине этих изменений, что неизбежно приведет к необходимости более длительного наблюдения.

В связи с этим не прекращаются попытки улучшения диагностических возможностей метода ЭКГ, чему во многом способствует активное внедрение электронно-вычислительной техники в клиническую практику. Известен метод ЭКГ высокого разрешения, или усредненная ЭКГ, который позволяет осуществлять длительную непрерывную регистрацию электрокардиосигнала с помощью электронно-вычислительных машин и математическое усреднение множества зарегистрированных сердечных циклов [10, 11]. Потенциально ЭКГ высокого разрешения может устранить часть недостатков традиционного метода и тем самым повысить воспроизводимость электрокардиографических показателей и, следовательно, надежность данных при динамической оценке вольтажных и временных параметров ЭКГ.

В настоящее время область применения усредненной ЭКГ в клинической практике ограничена. Метод используется, в основном, для выявления поздних потенциалов желудочков. При этом для регистрации ЭКГ обычно используется система ортогональных отведений [12–14].

Целью исследования было определение вариабельности показателей усредненной в сравнении с традиционной ЭКГ при использовании разработанной нами программы, позволяющей осуществлять усреднение ЭКГ комплексов по каждому отведению в течение продолжительного времени независимо от используемой системы отведений.

Материалы и методы

Исследование проводилось в группе 20 практически здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет, студентов ФГБОУ ВПО «ОмГУ им. Ф. М. Достоевского». Повторные исследования проводились с интервалом в 1 неделю. Протокол исследования включал измерение артериального давления и регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и по системе ортогональных отведений по Франку. У женщин первичное и повторное исследование проводились в одной фазе менструального цикла. Повторные исследования проводились в одно и то же время

с соблюдением стандартных условий (обстановка, температура в помещении, положение).

Регистрацию ЭКГ в 12 отведениях и ортогональной ЭКГ по методу Франка проводили на компьютеризированном электрокардиографе ЭК9Ц-01-КАРД фирмы «МКС» (Россия, Зеленоград) в течение 5 минут в положении лежа. Электроды накладывались на конечности и грудную клетку по стандартной схеме, описанной в руководствах по ЭКГ. Места наложения электродов при первом исследовании не отмечались, и при повторном исследовании электроды накладывались с учетом анатомических ориентиров. Электрокардиографические комплексы PQRS (по одному для каждого отведения) для традиционного анализа выбирались случайным образом из 5-минутного фрагмента записи, на котором в последующем осуществлялось усреднение ЭКГ. Для обработки и усреднения ЭКГ использовалась разработанная совместно с институтом математики и информационных технологий ФГБОУ ВПО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского» компьютерная программа «HR ECG», позволяющая осуществлять длительную регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и ортогональной системе отведений по Франку, выбирать отдельные кардиоциклы для традиционного анализа, производить математическое усреднение последовательных QRS-комплексов по каждому отведению, разметку зубцов и интервалов усредненной и неусредненной ЭКГ. Для исключения помех использовался минимальный набор фильтров: фильтр 50 Гц для устранения сетевой наводки и низкочастотный фильтр для устранения дрейфа изоэлектрической линии.

Для сравнения воспроизводимости стандартной и усредненной ЭКГ оценивались сумма продолжительностей зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS и амплитуд зубцов Р, Q, R, S и Т в отведениях, в ко-

торых погрешность позиционирования электродов в виду их расположения может быть практически исключена (оператор-независимые отведения): I стандартное отведение (правая рука — левая рука) ЭКГ в 12 отведениях и Y отведение (левая нога — шея) в ортогональной системе отведений по Франку. Также оценивалась воспроизводимость традиционно используемых критериев ГЛЖ (индекс Sokolow-Lyon, Cornell voltage, Cornell product).

Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы SPSS 13.00. Для оценки воспроизводимости результатов повторных исследований использовался метод Блэнда-Алтмана с расчетом систематического расхождения, его стандартного отклонения и коэффициента вариабельности [15]. Результат считался значимым при p менее 0,05.

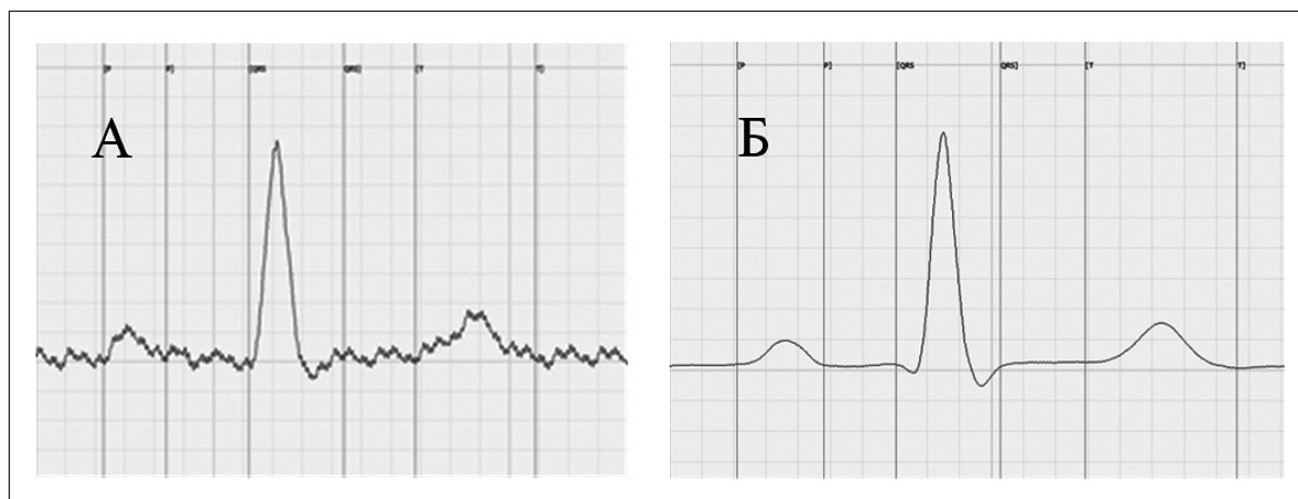
Результаты

Характеристики группы при первичном и повторном обследовании представлены в таблице 1. Значимой динамики антропометрических показателей, систолического, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений через 1 неделю отмечено не было.

Рисунок демонстрирует разницу в качестве ЭКГ, зарегистрированной при помощи разработанной программы до (А) и после (Б) усреднения сигнала. Отмечается довольно выраженная зашумленность исходного сигнала, что существенно затрудняет идентификацию отдельных элементов сердечного цикла на кардиограмме.

Данные по воспроизводимости показателей в отведениях I стандартном при регистрации в 12 отведениях и Y при регистрации в системе ортогональных отведений по Франку стандартной и усредненной ЭКГ отражены в таблице 2.

Рисунок. Различия между традиционной (А) и усредненной (Б) электрокардиограммами



Коэффициент вариабельности временных показателей стандартной ЭКГ составил 13,1 % для I стандартного отведения и 16,1 % для отведения Y ортогональной ЭКГ по Франку. Для усредненной ЭКГ в оцениваемых отведениях эти показатели были одинаковы и составили 4,8 %. По амплитудным характеристикам вариабельность данных усредненной ЭКГ также была ниже и составила около 7 % против 10–12 % для традиционной ЭКГ. Различия по всем показателям были статистически значимыми.

В таблице 3 представлены результаты воспроизводимости традиционных индексов ГЛЖ сердца.

Коэффициенты вариабельности для Sokolow-Lyon, Cornell voltage, Cornell product по данным

неусредненной и усредненной ЭКГ составили 12,3; 16,9 и 12,8 % против 8,0; 14,2 и 10,1 % соответственно. Как и в случае отдельных параметров, различия между усредненной и традиционной ЭКГ были статистически значимыми.

Обсуждение

Проблема надежности данных, получаемых при обследовании больного, является важной составляющей диагностического процесса, так как во многом определяет точность диагностики и в дальнейшем выбор тактики лечения. Ошибки в определении тех или иных физиологических или патологических характеристик свойственны не только физикальным, но и лабораторным, и ин-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУППЫ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ПОВТОРНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ

Показатель	Первичное обследование	Повторное обследование	p*
Мужчины, n (%)	10 (50 %)	10 (50 %)	1,00
Возраст, годы	20,4 ± 1,8	20,4 ± 1,8	1,00
Рост, см	171,7 ± 14,7	171,7 ± 14,7	1,00
Вес, кг	62,3 ± 12,9	62,6 ± 13,0	0,99
САД, мм рт. ст.	125,7 ± 19,5	124,4 ± 17,8	0,74
ДАД, мм рт. ст.	71,0 ± 16,9	71,9 ± 17,2	0,81
ЧСС, уд/мин	70,4 ± 9,6	70,1 ± 8,3	0,92

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — t-тест Стьюдента для парных сравнений.

Таблица 2

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАДИЦИОННОЙ И УСРЕДНЕННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В ОТВЕДЕНИЯХ I СТАНДАРТНОМ И ОРТОГОНАЛЬНОМ ОТВЕДЕНИИ Y

Показатель	ЭКГ 1–2	σ	Коэффициент вариабельности (%)
I стандартное отведение, неусредненная ЭКГ			
Продолжительность, с	0,406	0,053	13,1
Амплитуда, mV	0,712	0,087	12,2
I стандартное отведение, усредненная ЭКГ			
Продолжительность, с	0,417	0,020	4,8**
Амплитуда, mV	0,696	0,050	7,2**
Y отведение, ортогональная неусредненная ЭКГ			
Продолжительность, с	0,410	0,066	16,1
Амплитуда, mV	1,277	0,132	10,3
Y отведение, ортогональная усредненная ЭКГ			
Продолжительность, с	0,434	0,021	4,8**
Амплитуда, mV	1,273	0,085	6,7*

Примечание: ЭКГ 1–2 — среднее значение показателя при первом и повторном исследовании; σ — стандартное отклонение систематического расхождения между первым и повторным исследованиями; ЭКГ — электрокардиограмма; продолжительность — сумма продолжительностей P, PQ, QRS; амплитуда — сумма амплитуд P, Q, R, S, T; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении вариабельности показателей традиционной и усредненной электрокардиограммы.

Таблица 3

**ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ИНДЕКСОВ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ПО ДАННЫМ ТРАДИЦИОННОЙ И УСРЕДНЕННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ**

Показатель	ЭКГ 1–2	σ	Коэффициент вариабельности (%)
Неусредненная ЭКГ			
Sokolov-Lyon, mV	1,961	0,24	12,3
Cornell voltage, mV	0,830	0,14	16,9
Cornell product, mV×mc	128,6	16,5	12,8
Усредненная ЭКГ			
Sokolov-Lyon, mV	1,897	0,16	8,0**
Cornell voltage, mV	0,815	0,12	14,2*
Cornell product, mV×mc	122,0	12,3	10,1**

Примечание: ЭКГ 1–2 — среднее значение показателя при первом и повторном исследовании; σ — стандартное отклонение систематического расхождения между первым и повторным исследованиями; ЭКГ — электрокардиограмма; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении вариабельности показателей традиционной и усредненной электрокардиограммы.

струментальным методам обследования. В частности, погрешности при измерении артериального давления могут привести к ложному диагнозу «артериальная гипертензия» или, наоборот, к исключению этого диагноза при наличии заболевания. Выявление признаков гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии является основанием для определения стадии заболевания и влияет на выбор антигипертензивной терапии. В связи с этим любая информация о больном должна оцениваться клиницистом критически с точки зрения надежности используемых методов диагностики.

ЭКГ считается относительно надежным методом при условии соблюдения технических рекомендации по регистрации ЭКГ. Тем не менее наше исследование, как и ряд других, подтверждает высокую изменчивость показателей ЭКГ при повторных исследованиях. Воспроизводимость традиционной ЭКГ по нашим данным сравнима с результатами проведенных ранее исследований. В исследовании Farb A. и соавторов (1990) при повторной регистрации ЭКГ с интервалом 8 дней у 78 пациентов (39 мужчин и 39 женщин) вариабельность амплитуд по отдельным отведениям составила 18–39%, вариабельность продолжительности комплекса QRS — 5,6% [7]. Высокая изменчивость традиционной ЭКГ (от 9,2% для I стандартного отведения до 81% для V5) была показана и в других исследованиях [6, 8, 9].

В связи с тем, что часть причин, влияющих на кардиосигнал, может быть устранена при соблюдении правил регистрации, высокая вариабельность объясняется рядом авторов смещением электродов относительно исходного расположения при повторной регистрации ЭКГ [7]. Однако данный фактор является не единственным источником погрешности традиционной ЭКГ, так как, в соответствии с полученными нами результата-

ми по воспроизводимости неусредненной ЭКГ, а также по данным проанализированных нами исследований [6, 8, 9], имеется высокая вариабельность зубцов в I стандартном отведении, которое является оператор-независимым, и смещение формирующих его электродов не должно отражаться на вариабельности комплексов. Angeli F. и соавторы (2006) при исследовании воспроизводимости с нанесением демографических меток расположения электродов и без них наблюдали некоторое снижение вариабельности амплитудных показателей (26% против 30% для амплитуды R в I стандартном отведении соответственно), однако этот показатель оставался довольно высоким [9]. При отсутствии смещения электродов, когда повторная регистрация проводилась с коротким интервалом в пределах нескольких минут, также наблюдалась выраженная вариабельность амплитудных и временных показателей (4–34% и 4,7–49% соответственно) [7, 8].

Таким образом, воспроизводимость ЭКГ зависит от влияния многих факторов, устранить которые с помощью традиционной ЭКГ невозможно. Даже при четком соблюдении всех технических требований при регистрации ЭКГ миографические и внешние помехи, дрейф изолинии, связанный с дыхательными движениями, проблема выбора представительного цикла для анализа будут отражаться на качестве и точности получаемой информации. В повседневной практике следует ожидать еще большую вариабельность показателей ЭКГ, так как при регистрации не всегда соблюдаются все условия, позволяющие минимизировать влияние помех на результаты исследования. Проблема «зашумленности» ЭКГ во многих аппаратах решается за счет использования частотных фильтров, однако их применение может приводить к потере полезного сигнала и не исключает изменчивости результи-



По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

22(3) / 2016

способом обработки первичного ЭКГ-сигнала и может повысить надежность получаемой информации, особенно при динамическом наблюдении даже при небольшой величине изменений.

Выводы

Метод усредненной ЭКГ значительно превосходит традиционный по воспроизводимости. Использование метода в клинической практике позволит повысить надежность получаемых данных и точность индивидуализированной оценки изменений миокарда при одномоментном исследовании и в динамике. Применение предлагаемого метода в проспективных исследованиях с ЭКГ контролем даст возможность сократить объем групп или времени для получения статистически значимого результата.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;1:5–10. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;1:5–10. In Russian].
- Демографический ежегодник России, 2015. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/demo15.pdf [Demographic Yearbook of Russia, 2015. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/demo15.pdf. In Russian].
- Fye W. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. Am J Cardiol. 1994;73(13):937–949.
- Bupp J, Dinger M, Lawrence C, Wingate S. Placement of cardiac electrodes: written, simulated, and actual accuracy. Am J Crit Care. 1997;6(6):457–462.
- De Bruyne M, Kars J, Visentin S, van Herpen G, Hoes AW, Grobbee DE et al. Reproducibility of computerized ECG measurements and coding in a nonhospitalized elderly population. J Electrocardiol. 1998;31(3):189–195.
- Van Den Hoogen, Mol W, Kowsolea A, Van Ree JW, Thien T, Van Weel C. Reproducibility of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in general practice. Eur Heart J. 1992;13(12):1606–1610.
- Farb A, Devereux R, Kligfield P. Day-to-day variability of voltage measurements used in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. JACC. 1990;15(3):618–623.
- McLaughlin S, Aitchison T, Macfarlane P. The value of the coefficient of variation in assessing repeat variation in ECG measurements. Eur Heart J. 1998;19(2):342–351.
- Angeli F, Verdecchia P, Angeli E et al. Day-to-day variability of electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Influence of electrode placement. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006;7(11):812–816.
- Бойцов С. А., Гришаев С. Л., Тищенко О. Л., Солнцев В. Н., Пинегин А. Н. Новый метод описания результатов спектрально-временного картирования ЭКГ-ВР и оценка его диагностической эффективности. Вестн. аритмологии. 1999;14(14):25–29. [Boytsov SA, Grishaev SL, Tishchenko OL, Solntsev VN, Pinegin AN. The new technique of spectral-temporal analysis of ECG-HR and evaluation of its diagnostic efficacy. Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 1999;14(14):25–29. In Russian].
- Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U. Clinical significance and limitations of ventricular late potentials. In: Lethal arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. Ed. by MR Rosen, I Palti. Boston, 1989. P. 254–256.
- Breithardt G, Cain M, El-Sherif N, Flowers N, Hombach V, Janse M et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. Eur Heart J. 1991;12(4):473–480.
- Oeff M, von Leitner E, Sthapit R, Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U et al. Methods for non-invasive detection of ventricular late potentials — a comparative multicenter study. Eur Heart J. 1986;7(1):25–33.
- Lander P, Berbari E, Rajagopalan C, Vatterott P, Lazzara R. Critical analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of late potentials. Circulation. 1993;87(1):105–117.
- Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two measures of clinical measurement. Lancet. 1986;1(8476):307–310.

Информация об авторах

Семенкин Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ОмГУ;

Чиндарева Олеся Игоревна — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ОмГУ;

Махрова Наталья Валерьевна — аспирант кафедры внутренних болезней и семейной медицины ОмГУ;

Сивков Илья Евгеньевич — программист ОмГУ;

Живилова Лилия Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ОмГУ;

Нечаева Галина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ОмГУ;

Author information

Alexander A. Semenkin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Dostoevsky Omsk State University;

Olesya I. Chindareva, MD, Assistant, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Dostoevsky Omsk State University;

Natalia V. Makhrova, MD, PhD student, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Dostoevsky Omsk State University;

Ilya E. Sivkov, IT specialist, Dostoevsky Omsk State University;

Lilia A. Zhivilova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Dostoevsky Omsk State University;

Galina I. Nechaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Dostoevsky Omsk State University.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2016 год на персональный адрес
или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ АБОНЕМЕНТ на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) Количество комплектов на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Куда (почтовый индекс) (адрес) Кому (фамилия, инициалы)												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																										
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>СП</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>ПВ</td> <td>место</td> <td>тер.</td> <td colspan="2">на _____ журнал</td> <td colspan="8"> 36876 Индекс издания </td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td colspan="10"> «Артериальная гипертензия» (наименование издания) </td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="width: 10%; text-align: center; font-weight: bold;">стои- мость</td> <td colspan="2" style="width: 20%; text-align: center; font-size: small;">подписки</td> <td colspan="2" style="width: 20%; text-align: center; font-size: small;">руб. _____ коп. _____</td> <td colspan="2" rowspan="2" style="width: 20%; text-align: center; font-size: small;">Количество комплектов</td> <td colspan="6" rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">переадресовки</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">_____ руб. _____ коп. _____</td> </tr> <tr> <td colspan="13" style="text-align: center; font-weight: bold;">на 201__ год по месяцам</td> </tr> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Куда (почтовый индекс) (адрес) Кому (фамилия, инициалы)																										СП											ПВ	место	тер.	на _____ журнал		36876 Индекс издания											«Артериальная гипертензия» (наименование издания)										стои- мость	подписки		руб. _____ коп. _____		Количество комплектов								переадресовки		_____ руб. _____ коп. _____		на 201__ год по месяцам													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
		СП																																																																																																																			
ПВ	место	тер.	на _____ журнал		36876 Индекс издания																																																																																																																
			«Артериальная гипертензия» (наименование издания)																																																																																																																		
стои- мость	подписки		руб. _____ коп. _____		Количество комплектов																																																																																																																
	переадресовки		_____ руб. _____ коп. _____																																																																																																																		
на 201__ год по месяцам																																																																																																																					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																										