

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**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

Халимов Ю. Ш. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)
Атьков О. Ю. (Москва)
Багров А. Я. (Санкт-Петербург)
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 (2015) 0,727

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
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Перевод на английский язык
Денисюк Н.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:
htn.almazovcentre.ru
Переписка с авторами:
ag_journal@almazovcentre.ru

18+

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 36876 (стр. 84).
Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел./факс: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Almazov National 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

Khalimov Yu. Sh. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
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 (2015) 0,727

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 Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.
English version Denisuk N.

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:

- 266 Халимов Ю. Ш., Гайдук С. В., Никифоров В. С., Goverdovsky Ю. Б., Егорова Н. А. **Особенности гормонального статуса и структурно-функциональных характеристик миокарда у больных акромегалией с артериальной гипертензией**
- 275 Каронова Т. Л., Андреева А. Т., Злотникова Е. К., Grineva E. N. **Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего?**
- 282 Рунова Г. Е., Fadeev V. V. **Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе**
- 294 Соколова Л. А., Ievskaia E. V., Vavilova T. V., Moroshkin V. S. **Клиническая оценка гемодинамических и метаболических нарушений, развивающихся при инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела**
- 303 Лисовская Н. А., Dubinina E. A., Antonova T. D., Korostovtseva L. S., Sviryaev Y. V., Obraztsova G. I., Alekhin A. N. **Синдром обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением: фокус на когнитивное функционирование**
- 313 Кучмин А. Н., Kazachenko A. A., Kulikov A. N., Galaktionov D. A., Zubakova M. V., Evsyukov K. B. **CPAP-терапия — фактор защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне**
- 325 Ключева Н. З., Rudenko E. D., Aldekeeva A. S., Plekhanov A. Y., Chernyshov Y. I., Antonova O. S. **Влияние солевой нагрузки на уровень обмена белка NAP-22 — мажорного субстрата протеинкиназы C — в гиппокампе и теменной коре крыс со спонтанной гипертензией**
- 332 Изможерова Н. В., Popov A. A., Getmanova N. A., Gavrilova E. I. **Оценка влияния остеоартроза коленных суставов на суточный профиль артериального давления у женщин в постменопаузе**
- 340 Шестакова М. В. **Оправдано ли изменение целевых значений артериального давления при сахарном диабете?**
- 346 Иванова О. А., Kuklin S. G. **Прогнозирование эффективности длительных физических тренировок у больных гипертонической болезнью**

Content:

- 266 Khalimov Yu. S., Gaidouk S. V., Nikiforov V. S., Goverdovsky Yu. B., Egorova N. A. **Hormonal status, structural and functional characteristics of the myocardium in patients with acromegaly and arterial hypertension**
- 275 Karonova T. L., Andreeva A. T., Zlotnikova E. K., Grineva E. N. **Vitamin D deficiency and arterial hypertension: what is in common?**
- 282 Runova G. E., Fadeev V. V. **Asymptomatic primary hyperparathyroidism and cardiovascular pathology**
- 294 Sokolova L. A., Ievskaia E. V., Vavilova T. V., Moroshkin V. S. **Clinical evaluation of the insulin resistance syndrome in hypertensive patients with normal body weight**
- 303 Lisovskaya N. A., Dubinina E. A., Antonova T. D., Korostovtseva L. S., Sviryaev Y. V., Obraztsova G. I., Alekhin A. N. **Obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese adolescents: focus on cognitive functioning**
- 313 Kuchmin A. N., Kazachenko A. A., Kulikov A. N., Galaktionov D. A., Zubakova M. V., Evsyukov K. B. **CPAP-therapy is a protective cardiovascular factor in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome**
- 325 Klyueva N. Z., Rudenko E. D., Aldekeeva A. S., Plekhanov A. Y. **Metabolism of the major protein kinase C substrate NAP-22 in hippocampus and parietal cortex of spontaneously-hypertensive rats: the impact of dietary salt load**
- 332 Izmozherova N. V., Popov A. A., Getmanova N. A., Gavrilova E. I. **Knee osteoarthritis: influence on circadian blood pressure profile in postmenopausal women**
- 340 Shestakova M. V. **Target blood pressure levels in diabetes mellitus: are the changes reasonable?**
- 346 Ivanova O. A., Kuklin S. G. **Long-term physical training in hypertensive patients: prediction of efficacy**



Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество

10–11 ноября 2017 года
Самара

**6-я Всероссийская конференция
«Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»**

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Артериальная гипертензия
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Острый коронарный синдром
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Хроническая сердечная недостаточность
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
- Интервенционная кардиология
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей

Заявки принимаются до 1 июля 2017 года на e-mail:
duplyakov@yahoo.com или **samaracardio@micепartner.ru**

Место проведения:

Самара, отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, д. 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.

Подача тезисов открывается **1 апреля 2017 года**

Дата окончания подачи тезисов — **1 июля 2017 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — научная сессия молодых исследователей, научная сессия «Редкие клинические случаи», постерная сессия студентов медицинских вузов.

Подробности на сайте www.samaracardio.ru



Глубокоуважаемые читатели!

Своевременная диагностика симптоматических форм артериальной гипертензии чрезвычайно важна, так как во многом определяет эффективность лечебных подходов, в конечном счете влияя на прогноз пациентов, и требует не только значительного лабораторного и инструментального ресурса, но и достаточно высокого уровня компетенций врача-интерниста.

Хорошо известно, что болезни желез внутренней секреции являются одной из основных причин развития «вторичных» гипертензий. Так, артериальной гипертензией сопровождаются по меньшей мере 15 эндокринных заболеваний, при этом повышение артериального давления у многих больных является их первым проявлением. Наиболее частым, эндокринным гипертензиям надпочечникового генеза, был посвящен предшествующий выпуск журнала «Артериальная гипертензия». Данный номер журнала включает оригинальные статьи, рассматривающие различные аспекты современной диагностики и терапии артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений

при акромегалии, гиперпаратиреозе, сахарном диабете.

Большой клинический интерес представляет дискуссионная статья, посвященная вопросам оптимизации целевых показателей артериального давления у лиц с сахарным диабетом 2-го типа. Безусловно, читателей заинтересуют результаты изучения клинических особенностей синдрома инсулинорезистентности у гипертензивных лиц с нормальной массой тела, а также обсуждение клинико-патогенетических взаимосвязей артериальной гипертензии и дефицита витамина D.

Мы очень надеемся, что представленные в номере научные сведения будут полезны для врачей различных специальностей и позволят повысить эффективность их клинической практики.

Приглашаем всех заинтересованных читателей к дискуссии на сайте и страницах журнала.

С уважением,

доктор медицинских наук, профессор
Ю. Ш. Халимов

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.127-008.331.1:616.71-007.152

Особенности гормонального статуса и структурно-функциональных характеристик миокарда у больных акромегалией с артериальной гипертензией

Ю. Ш. Халимов, С. В. Гайдук, В. С. Никифоров,
Ю. Б. Говердовский, Н. А. Егорова

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

Контактная информация:

Халимов Юрий Шавкатович,
ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: yushkha@gmail.com

Статья поступила в редакцию
29.12.16 и принята к печати 24.05.17.

Резюме

Целью настоящего исследования было оценить состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых звеньев гормональной регуляции у больных акромегалией с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Обследовано 66 пациентов с акромегалией. Проведена оценка взаимосвязей между гормональными и сердечно-сосудистыми показателями у больных акромегалией с АГ. **Результаты.** Показано, что основными сердечно-сосудистыми нарушениями у больных акромегалией с АГ являются развитие концентрической гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатация левого предсердия (ЛП), а также нарушение суточной динамики артериального давления (АД), преимущественно в ночное время. **Выводы.** Повышенный уровень секреции соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови, длительность акромегалии и функциональная активность гипотиз-адреналовой системы ассоциированы с нарушениями суточной вариабельности АД, ухудшением систолической функции продольных волокон миокарда ЛЖ, снижением скорости активного расслабления ЛП, а также гипертрофией миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: артериальное давление, акромегалия, артериальная гипертензия, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста-1, ремоделирование миокарда, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Халимов Ю. Ш., Гайдук С. В., Никифоров В. С., Говердовский Ю. Б., Егорова Н. А. Особенности гормонального статуса и структурно-функциональных характеристик миокарда у больных акромегалией с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):266–274. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-266-274

Hormonal status, structural and functional characteristics of the myocardium in patients with acromegaly and arterial hypertension

Yu. S. Khalimov, S. V. Gaidouk, V. S. Nikiforov, Yu. B. Goverdovsky, N. A. Egorova,
Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Yury S. Khalimov,
Military Medical Academy named
after S. M. Kirov,
6 Akademician Lebedev street,
St Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: yushkha@gmail.com

*Received 29 December 2016;
accepted 24 May 2017.*

Abstract

Objective. To assess the features of the cardiovascular system and hormonal regulation of acromegaly in patients with arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** The study involved 66 patients with acromegaly. We assessed the interrelations between hormonal and cardiovascular parameters in acromegaly and HTN. **Results.** The main cardiovascular disorders in patients with acromegaly and HTN include concentric hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction, dilatation of the left atrium, and abnormal daily blood pressure (BP) profile. **Conclusions.** The increased serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor 1, duration of acromegaly and functional activity of a pituitary-adrenal axis are associated with the abnormal daily BP variability, contractile dysfunction of the longitudinal fibers of the left ventricular myocardium, reduced velocity of active relaxation of the left atrium, and left ventricular hypertrophy.

Key words: blood pressure, arterial hypertension, acromegaly, somatotropin, insulin-like growth factor-1, myocardial remodeling, diastolic dysfunction

For citation: Khalimov YuS, Gaidouk SV, Nikiforov VS, Goverdovsky YuB, Egorova NA. Hormonal status, structural and functional characteristics of the myocardium in patients with acromegaly and arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):266–274. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-266-274

Введение

Акромегалия — редкое нейроэндокринное заболевание, являющееся результатом повышенной секреции соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и, как следствие, повышением концентрации циркулирующего инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), что в свою очередь проявляется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой и легочной систем, периферических эндокринных желез,

обмена веществ. Заболеваемость акромегалией составляет 2–3 случая в год, а распространенность — 50–70 случаев на 1 миллион населения. Однако точные показатели распространенности данного заболевания трудно указать в связи с тем, что период времени от появления первых признаков акромегалии до установления точного диагноза варьирует от 5 до 15 лет. При отсутствии своевременного и адекватного лечения акромегалия приводит к уменьшению продолжительности жизни, а смертность больных с хронической гиперсекрецией гормона роста в 4–10 раз выше, чем практически здоровых лиц [1, 2].

Кардиальные осложнения являются основными причинами инвалидизации пациентов с акромегалией и занимают ведущее место в структуре летальных исходов данного контингента больных [3, 4]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важных прогностически неблагоприятных факторов для жизни больных акромегалией и является в 25–50 % случаев [5], при этом генез АГ у лиц с гиперсекрецией СТГ во многом остается неясным. Определенная роль в ее патогенезе отводится активации симпатoadреналовой системы, происходящей под влиянием гормона роста и повышенного уровня инсулина.

Несмотря на ряд исследований, посвященных изучению АГ у больных акромегалией, до настоящего времени мало изученным остается вопрос о патогенетическом значении изменений суточной вариабельности артериального давления (АД) и гормональных показателей в формировании характерных кардиальных нарушений у данной категории больных.

Целью настоящего исследования было оценить состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых звеньев гормональной регуляции у больных акромегалией с АГ.

Материалы и методы

Проведено обследование 66 больных (23 мужчины и 43 женщины) с акромегалией в возрасте $52,6 \pm 1,7$ года. Диагноз акромегалии устанавливался на основании клинической симптоматики, лабораторной диагностики (повышенный фоновый уровень СТГ в крови и отсутствие его снижения ниже 1 нг/мл в ходе пробы с глюкозой, повышение содержания в крови ИФР-1), данных магнитно-резонансной томографии головного мозга [6, 7]. Под полной ремиссией понимался базальный СТГ менее 2,5 нг/мл, минимальный уровень СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) < 1 нг/мл, нормальный уровень ИФР-1; под неполной — минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл, нормальный уровень ИФР-1. Стадия акромегалии определялась согласно критериям, принятым на Международной консенсусной конференции в 1999 году [8]. Под длительностью заболевания понималась предположительная продолжительность акромегалии в активной стадии, основанная на жалобах, данных анамнеза (проведена оценка выписных справок, медицинских книжек, историй болезни), фотографиях пациентов. Продолжительность акромегалии в активной стадии в среднем составила $10,7 \pm 1,0$ год.

Обследованные пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от активности акромегалии и наличия АГ: 1-ю группу составили 15 больных акромегалией в фазе ремиссии без АГ (1-я группа сравнения), 2-ю — 8 пациентов с акромегалией в активной фазе с нормальным уровнем АД (2-я группа сравнения), 3-ю группу — 18 больных акромегалией в фазе ремиссии с АГ, 4-ю группу — 23 пациента с акромегалией в активной фазе и АГ. В контрольную группу было включено 15 здоровых добровольцев, сопоставимых с больными по возрасту, полу, индексу массы тела. АГ верифицировалась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008). Обследование проводилось до назначения или на фоне отмены антигипертензивных препаратов. Пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики, бета-блокаторы. До начала исследования с целью стандартизации всем пациентам, получавшим антигипертензивную терапию, лечение было отменено на 3 недели. Вместе с тем в случае повышения АД в течение указанного периода пациенты принимали препараты для купирования повышения АД.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее оценку клинических данных и факторов сердечно-сосудистого риска, гормональное исследование методом радиоиммунологического анализа (определение базального СТГ, а также в ходе орального глюкозотолерантного теста у пациентов без сахарного диабета, однократное определение в сыворотке крови уровня ИФР-1, кортизола, адренокортикотропного гормона, свободного тироксина), определение гликемии натощак или в ходе орального глюкозотолерантного теста (у пациентов без сахарного диабета), а также проведение ряда инструментальных исследований (электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), доплероэхокардиография по стандартным методикам с применением тканевого доплера, велоэргометрия, компьютерная томография/магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области).

Определение в крови гормонов у обследованных лиц проводилось радиоиммунологическим методом с использованием стандартизованных реагентов на коммерческих наборах RIA-Immunotech фирмы Beckman Coulter Company (Чехия). Все исследования систематически контролировались на точность и воспроизводимость при помощи многокомпонентных сывороток фирмы DRG (США) и фирмы CIS (Франция–Бельгия–Италия). Эхокардиография выполнялась с помощью ультразвукового аппарата

Acuson Sequoia 512 (Acuson–Siemens, США). Циркадианный профиль АД у обследованных лиц **изучали** при помощи системы «Кардиотехника-4000 АД» (ОАО «ИНКАРТ», Россия).

Статистическая обработка показателей проводилась на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica-7.0 с определением средних значений, стандартной ошибки, среднего квадратичного отклонения, вариационного размаха, максимальных и минимальных значений. Значимость различий показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались значимыми, если вероятность нулевой гипотезы была меньше 0,05. Из методов многомерного статистического анализа использовались корреляционный, регрессионный, дисперсионный и кластерный виды анализа. Работа получила экспертное заключение Комитета по этике при ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России (в том числе использование информированных согласий для проведения исследования).

Результаты

В ходе обследования установлено, что у больных акромегалией соматическая патология была представлена ожирением, АГ, нарушением углеводного обмена (табл. 1).

При исследовании гормонального профиля показано, что у больных акромегалией в фазе ремиссии, по сравнению со здоровыми людьми, базальные сывороточные уровни СТГ ($p < 0,001$) оказались выше в 6 раз, ИФР-1 ($p < 0,01$) — в 1,5 раза, пролактин — в 1,5 раза (табл. 2). Также выявлено, что содержание в крови кортизола было в 2 раза ниже, чем у лиц контрольной группы, аденокортикотропного гормона (АКТГ) было ниже на 22 %, в свободного Т-4 — в 1,5 раза. Содержание в крови других гормонов не отличалось от показателей в контрольной группе. Значимых отличий исследуемых гормональ-

ных показателей у пациентов с АГ и больных акромегалией в активной фазе с нормальным уровнем АД также не отмечено.

По данным СМАД вне зависимости от активности заболевания у больных акромегалией с АГ отмечено повышение среднесуточных, дневных, ночных параметров систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) и суточной вариабельности АД по сравнению с контрольной группой (табл. 3), а также среднесуточных, дневных значений САД и ДАД, ночных показателей САД по сравнению с группами сравнения. При этом у пациентов в активной фазе заболевания, по сравнению с больными в фазе ремиссии акромегалии, оказались существенно выше показатели, характеризующие вариабельность показателей АД в ночные часы ($p < 0,01$). У пациентов в активной фазе акромегалии отмечено повышение вариабельности АД в ночные часы. Также установлено, что для больных акромегалией с АГ были характерны нарушения вариабельности среднесуточных и дневных, а у пациентов в активной фазе — и ночных показателей САД и ДАД.

Нарушения суточного профиля АД были представлены: недостаточной степенью ночного снижения АД у 17 пациентов (42 %), повышенной степенью ночного снижения АД — у 3 (7 %) и устойчивым повышением ночного АД — у 16 (39 %) пациентов. Наличие изменений суточного профиля АД у больных акромегалией выявлено как в активной фазе акромегалии, так и в ремиссии, что может объясняться относительной гиперпродукцией СТГ и ИФР-1 в группе пациентов с ремиссией заболевания, уровни которых хоть и достигали целевых значений, но оставались более высокими, чем у здоровых людей [9, 10]. У больных в активной фазе акромегалии с АГ отмечена взаимосвязь между уровнем аденокортикотропного гормона и показателями вариабельности суточного САД ($r = 0,6$; $p < 0,01$) по результатам выполненного СМАД.

Таблица 1

ЧАСТОТА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Патология	Абс. (%)
Артериальная гипертензия (симптоматическая)	41 (62)
1-я степень	9 (22)
2-я степень	21 (51)
3-я степень	11 (27)
Длительность артериальной гипертензии, годы	$8,26 \pm 1,56$
Сахарный диабет (симптоматический)	14 (21)
Нарушенная толерантность к глюкозе	11 (17)
Ожирение	18 (27)
I степень	15 (83)
II степень	3 (7)

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Показатель	Контроль	Акромегалия без АГ		Акромегалия с АГ	
		Ремиссия	Активная фаза	Ремиссия	Активная фаза
	1	2	3	4	5
СТГ, мЕд/л	0,43 ± 0,09	6,2 ± 2,5***	63,6 ± 15,5***	7 ± 1,2***	49,5 ± 11***
ИФР-1, нг/мл	249,58 ± 22,1	376,5 ± 11,9**	972,3 ± 85***	333,6 ± 58,9**	860 ± 59***
ТТГ, мЕд/л	1,56 ± 0,2	2,4 ± 0,9**	1,33 ± 0,2	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,2
FT4, пмоль/л	17,7 ± 0,55	10,4 ± 2,6*	17,5 ± 0,8	16,2 ± 1,1#	17,9 ± 1,2
АКТГ, пг/мл	10,1 ± 1,15	8,6 ± 1,4	9,7 ± 1,2	9,3 ± 1,6	16,5 ± 2,7*#
ИРИ, мЕд/л	7,78 ± 0,9	9,6 ± 1,9	13,6 ± 1,6**	7,8 ± 0,9	10,4 ± 0,8*
ИРИ ₁₂₀ , мЕд/л	28,1 ± 6,0	14,9 ± 4,2*	39,6 ± 13,1	11,3 ± 3,1*	21,8 ± 4,8
Кортизол, нмоль/л	368,02 ± 31,8	180,3 ± 46,5*	335,5 ± 29,3	245,8 ± 35*	348,6 ± 46,8
Пролактин, нг/мл	4,89 ± 0,49*	6,9 ± 3,4*	7,2 ± 1,8*	6,24 ± 2,3*	8,2 ± 2,1*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СТГ — соматотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ТТГ — тиреотропный гормон; АКТГ — адренокортико-
тропный гормон; ИРИ — иммунореактивный инсулин; * — различия между гормональными показателями у больных акромегалией и здоровых лиц (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$); # — значимость различий показателей в группах по отношению к группам сравнения (# — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$).

При изучении структурно-геометрических особенностей сердца по данным эхокардиографического обследования у больных акромегалией выявлено статистически значимое увеличение толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (ТМЖП), а также повышение массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ, конечного диастолического размера ЛЖ, передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) по сравнению со здоровыми людьми (табл. 3).

У больных акромегалией с АГ отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ в сравнении с пациентами с нормальным уровнем АД ($p < 0,05$). Значения индекса относительной толщины стенки ЛЖ у всех категорий больных составили в среднем более 0,44 единиц, что свидетельствовало о формировании преимущественно концентрического типа гипертрофии ЛЖ. Наиболее часто у больных акромегалией выявлялся концентрический тип геометрической адаптации ЛЖ как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания, реже отмечался эксцентрический тип ремоделирования миокарда ЛЖ.

Основные морфофункциональные показатели у больных акромегалией с АГ по сравнению с группой пациентов без АГ существенно не различались, за исключением размеров ЛП ($p < 0,01$) и конечного диастолического размера ЛЖ ($p < 0,05$), которые оказались увеличенными у пациентов в активной фазе заболевания. Также отмечены более высокие значения ТЗСЛЖ и ТМЖП у пациентов с акромегалией в фазе ремиссии и АГ ($p < 0,05$).

Гипертрофия ЛЖ отмечалась у 80 % пациентов с АГ и у 51 % у лиц с нормальным уровнем АД. Величины фракции выброса ЛЖ в обследованных группах больных акромегалией и группах сравнения существенно не различались. У больных акромегалией в активной фазе с нормальным уровнем АД и пациентов с АГ выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с показателями в контрольной группе в виде уменьшения соотношения скоростей пиков трансмитрального кровотока Е/А ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) на фоне отсутствия значимых изменений времени изоволюметрического расслабления. Выявлены взаимосвязи между показателями фракции выброса и уровнями ИФР-1 ($r = -0,5$; $p < 0,05$), а также между величинами Ve и уровнями СТГ_{60,120} ($r = 0,8$; $p < 0,05$ и $r = 0,7$; $p < 0,05$ соответственно). Значения времени изоволюметрического расслабления положительно коррелировали с уровнями СТГ₀ ($r = 0,6$; $p < 0,05$), СТГ₆₀ ($r = 0,7$; $p < 0,01$), СТГ₁₂₀ ($r = 0,8$; $p < 0,01$), а также с ИФР-1 ($r = 0,8$; $p < 0,01$). У больных в активной фазе акромегалии с АГ отмечена положительная корреляция между ночными показате-

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Показатель	Контроль	Больные акромегалией без АГ		Больные акромегалией с АГ	
		Ремиссия	Активная фаза	Ремиссия	Активная фаза
Среднесуточные показатели					
САД, мм рт. ст.	116 ± 3,3	118,5 ± 4,7	121,3 ± 1,9*	145,3 ± 5,5*####	149,6 ± 2,6*####
ДАД, мм рт. ст.	70,4 ± 2,4	75,9 ± 3,0*	77 ± 1,7*	89,3 ± 4,6*####	94,6 ± 2,01*#####
ВСАД, мм рт. ст.	10,9 ± 0,9	11,9 ± 1,2	13,7 ± 1,3*	15,4 ± 0,9*	15,7 ± 1,2*
ВДАД, мм рт. ст.	8,62 ± 0,84	10,3 ± 1,7*	12,7 ± 1,3*	14,9 ± 1,7**	13,6 ± 1,2**
Дневные показатели					
САД, мм рт. ст.	119 ± 3,6	119,4 ± 4,0	123,5 ± 1,9*	148,0 ± 4,7** ###	152,8 ± 2,9*** ###
ДАД, мм рт. ст.	72,8 ± 3,7	76,3 ± 2,0	79,3 ± 1,7*	96,3 ± 3,8** ###	96,2 ± 2,4** ###
ВСАД, мм рт. ст.	11,8 ± 0,97	10,2 ± 0,8	11,4 ± 1,7	9,6 ± 2,2*	12,0 ± 1,7
ВДАД, мм рт. ст.	9,2 ± 0,7	8,8 ± 1,4	10,4 ± 1,6*	8,8 ± 1,9	10,2 ± 1,4*
Ночные показатели					
САД, мм рт. ст.	102 ± 3,2	115,8 ± 8,9*	113,9 ± 2,6*	139,8 ± 7,4*####	139,5 ± 3,7*####
ДАД, мм рт. ст.	62,3 ± 2,1	74,6 ± 7,8*	69,9 ± 2,4*	81,3 ± 5,7**	87,5 ± 2,6*####
ВСАД, мм рт. ст.	9,31 ± 0,9	12,0 ± 0,8*	8,8 ± 1,2	10,7 ± 1,9*	14,6 ± 1,6*####
ВДАД, мм рт. ст.	8,08 ± 0,7	9,9 ± 0,7*	9,1 ± 1,1*	10,2 ± 1,6*	14,2 ± 1,2*####

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ВСАД — вариабельность систолического артериального давления; ВДАД — вариабельность диастолического артериального давления; * — различия между показателями суточного мониторинга артериального давления у больных акромегалией и здоровых лиц (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$); # — значимость различий показателей в группах по отношению к группам сравнения (# — $< 0,05$; ## — $< 0,01$; ### — $< 0,001$).

Таблица 4

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ПРИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Показатель	Контроль	Акромегалия без АГ		Акромегалия с АГ	
		Ремиссия	Активная фаза	Ремиссия	Активная фаза
	1	2	3	4	5
Размер ЛП, мм	33,4 ± 1,4	39,9 ± 1,8*	36,7 ± 2,5	41,5 ± 2,5**	44,9 ± 1,4*####
ТЗСЛЖ, см	0,97 ± 0,01	1,12 ± 0,09**	1,17 ± 0,04	1,34 ± 0,06*##	1,28 ± 0,05*#
ТМЖП, см	0,95 ± 0,01	1,17 ± 0,07*	1,2 ± 0,03	1,4 ± 0,06*##	1,3 ± 0,04*#
КДР ЛЖ, см	4,75 ± 0,07	4,79 ± 0,1	4,96 ± 0,14	5,22 ± 0,27**	5,42 ± 0,13*##
КСР ЛЖ, мм	32,6 ± 0,8	28,9 ± 2,0	33,0 ± 1,7	33,5 ± 1,9	33,8 ± 1,4
ММЛЖ, г	184,3 ± 7,45	245,8 ± 30,85	274,3 ± 18,8*	373,7 ± 37,2*##	364,6 ± 31,6*##
ИММЛЖ, г/м ²	104,2 ± 6,7	123,5 ± 17,7	139,8 ± 8,6*	156,3 ± 17,5*#	161,3 ± 9,9*#
ОТС, ед.	0,403 ± 0,05	0,478 ± 0,03*	0,482 ± 0,02*	0,53 ± 0,03**	0,479 ± 0,02*
ФВ ЛЖ, %	63,7 ± 1,2	68,2 ± 4,7	62,2 ± 2,3	65,4 ± 2,3	66,8 ± 1,6
Е, м/с	0,79 ± 0,1	0,72 ± 0,1*	0,74 ± 0,03	0,85 ± 0,1*	0,79 ± 0,04
А, м/с	0,52 ± 0,03	0,77 ± 0,2**	0,74 ± 0,04**	0,73 ± 0,1**	0,61 ± 0,04*
Е/А, отн. ед.	1,52 ± 0,1	0,99 ± 0,1**	1,07 ± 0,1**	1,29 ± 0,3*	1,38 ± 0,1*
ВИВР, мс	74 ± 1,2	74,5 ± 6,5	78,8 ± 7,2	78,1 ± 6,7	74,5 ± 5,9

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Е — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А — скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; ВИВР — время изоволюметрического расслабления миокарда; * — различия между показателями у больных акромегалией и здоровых лиц (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$); # — значимость различий показателей в группах по отношению к группе сравнения (# — $< 0,05$; ## — $< 0,01$; ### — $< 0,001$).

Таблица 5

СИСТОЛИЧЕСКАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИИ ПРОДОЛЬНЫХ ВОЛОКОН МИОКАРДА ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Контроль	Акромегалия без АГ		Акромегалия с АГ		p		
		Ремиссия	Активная фаза	Ремиссия	Активная фаза	1–2, 1–4	2–3	4–5
		1	3	4	5			
S_m ЛЖ, см/с	$6,9 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$
E_m ЛЖ, см/с	$9,7 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$< 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$
A_m ЛЖ, см/с	$6,5 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	$< 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$
A_m ЛП, см/с	$6,7 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; S_m ЛЖ — систолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого желудочка; E_m ЛЖ — раннедиастолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого желудочка; A_m ЛЖ — позднедиастолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого желудочка, A_m ЛП — позднедиастолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого предсердия.

телями САД и величиной относительной толщины стенки ЛЖ ($r = 0,7$; $p < 0,05$), ночными значениями ДАД и ТЗСЛЖ ($r = 0,7$; $p < 0,05$), а также ТМЖП ($r = 0,6$; $p < 0,05$). Показатели скорости потока раннего диастолического наполнения ($r = 0,38$; $p < 0,05$) и коэффициента Ve/Va ($r = 0,39$; $p < 0,05$) положительно коррелировали с длительностью акромегалии. В группе больных в активной фазе акромегалии с нормальным уровнем АД величина скорости активного наполнения ЛЖ отрицательно коррелировала с длительностью акромегалии ($r = -0,89$; $p < 0,05$) и, напротив, имела положительную взаимосвязь с коэффициентом Ve/Va ($r = 0,96$; $p < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие АГ у больных акромегалией сопровождается развитием умеренно выраженной концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ сердца и начальных нарушений диастолической функции миокарда.

При оценке структурных и функциональных изменений миокарда методом тканевой доплерографии (ТД) установлено, что у всех больных акромегалией по сравнению с контрольной группой отмечено снижение скоростей движения продольных волокон миокарда ЛЖ в систолу и диастолу ($p < 0,01$), а также позднедиастолической скорости движения миокарда ЛП ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о нарушении как систолической, так и диастолической функции ЛЖ у данной категории обследуемых (табл. 4, 5).

В период ремиссии акромегалии значимых различий показателей ТД между группами больных акромегалией с наличием АГ и без нее получено не было. В то же время при наличии активной фазы отмечалось ухудшение систолических и диастолических показателей. Так, у пациентов без АГ

и у больных акромегалией с АГ в активной фазе отмечалось снижение систолической скорости движения ЛЖ и позднедиастолической скорости движения ЛП.

В результате корреляционного анализа показателей ТД с другими исследуемыми параметрами выявлена взаимосвязь величины скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ трансмитрального кровотока с тканевой скоростью раннедиастолического движения ЛЖ ($r = -0,8$; $p < 0,01$), указывающая на информативность оценки диастолической функции ЛЖ с помощью ТД у данной категории больных.

Важной представляется выявленная взаимосвязь позднедиастолической скорости движения ЛП с уровнем СТГ в крови ($r = -0,7$; $p < 0,01$), которая подтверждает влияние гормональной активности у больных акромегалией на развитие дисфункции миокарда.

Обсуждение

Известно, что для больных акромегалией характерно изменение суточного профиля АД с недостаточным снижением показателей АД в ночные часы [11].

Полученные данные свидетельствуют о том, что для больных акромегалией с АГ характерны нарушения вариабельности среднесуточных и дневных показателей САД и ДАД, а у пациентов в активной фазе — и ночных показателей как САД, так и ДАД. К основным причинам нарушений суточной динамики и вариабельности параметров АД при акромегалии относят нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы в различные периоды суток, неадекватный гемодинамический

ответ на ортостатическую нагрузку в дневные часы, а также возрастание объема циркулирующей плазмы и нарушение функции гломерулярного аппарата в ночные часы [12, 13].

Изменения суточного профиля АД у больных акромегалией отмечены как в активной фазе, так и в ремиссии. У пациентов с акромегалией и АГ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, сопровождавшаяся нарушением диастолической функции при сохранении систолической функции. При этом начальные признаки кардиодилатации в виде увеличения размеров ЛП и возрастания конечного диастолического размера ЛЖ указывали на более выраженные дистрофические изменения сердечной мышцы у лиц в активной фазе акромегалии.

Установленное у пациентов с акромегалией изменение геометрии ЛЖ в виде концентрической гипертрофии в значительной степени определялось такими факторами, как выраженность АГ, повышение секреции СТГ и уровня ИФР-1, о чем свидетельствуют результаты корреляционного и регрессионного анализов.

Тот факт, что не все показатели, полученные методом ТД, характеризующие «жесткость» миокарда, коррелировали с показателями соматотропной активности, вероятно, объясняется вариабельностью уровня СТГ у одного и того же больного, а также неспецифичным характером диастолической дисфункции, нарушения которой могут наблюдаться при разнообразных заболеваниях сердца и других соматических заболеваниях. Кроме того, по мнению некоторых авторов, распространенная, доступная и воспроизводимая методика импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока не в полной мере характеризует диастолические свойства миокарда [14]. Тем не менее использование метода ТД для оценки скоростей движения продольных волокон миокарда ЛЖ в систолу и диастолу, а также позднедиастолической скорости движения миокарда ЛП позволяет выявить ранние признаки нарушения как систолической, так и диастолической функции ЛЖ у данной категории обследуемых.

Выявленные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы и показателями гормональной регуляции у больных акромегалией в зависимости от активности заболевания и сопутствующего гипертензионного синдрома позволяют заключить, что АГ и повышенная активность гипофиза у больных акромегалией являются факторами, которые способствуют дополнительному ухудшению показателей сердечно-сосудистой системы, развитию умеренно выраженной концентрической гипертро-

фии миокарда ЛЖ и начальных нарушений диастолической функции ЛЖ.

Выводы

1. Основными сердечно-сосудистыми расстройствами у больных акромегалией с АГ являются развитие концентрической гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, дилатация ЛП, а также нарушение суточной динамики АД, преимущественно в ночное время.

2. На суточную вариабельность АД значимое влияние оказывают повышенный сывороточный уровень СТГ и ИФР-1, длительность акромегалии и функциональная активность гипофиз-адреналовой системы.

3. Выраженность АГ, содержание в крови СТГ и ИФР-1 оказывают значительное влияние на развитие гипертрофии миокарда ЛЖ у больных акромегалией с АГ.

4. АГ и повышенное содержание соматотропина у больных акромегалией являются факторами, приводящими к нарушению систолической функции продольных волокон миокарда ЛЖ и снижению скорости активного расслабления ЛП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание: под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с. [Endocrinology. National Guidelines. Shortened version: ed. by II Dedov, GA Melnichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. 752 p. In Russian].
2. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva Endocrinol.* 2004;29(3):77–88.
3. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4054–4058.
4. Пронин В. С., Агаджанян С. Э., Гурова О. Ю. Акромегалия: клиника, диагностика и лечение. *Врач.* 2004;3:20–25. [Pronin VS, Agadjanjan SE, Gurova OU. Acromegaly: clinical features, diagnosis and treatment. *Physician.* 2004;3:20–25. In Russian].
5. Giulla M, Arosio M, Barelli MV, Paliotti R, Porretti S, Valentini P et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy in acromegalic patients. *J Hypertens.* 1999;17(12 Pt 2):1965–1969.
6. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: пособие для врачей. М.: УП Принт, 2012. 4–43 с. [Dedov II, Melnichenko GA. Acromegaly: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, management: textbook. M.: UP Print, 2012. 4–43 p. In Russian].
7. Doga M, Bonadonna S, Gola M, Nuzzo M, Giustina A. Diagnostic and therapeutic consensus on acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(5):56–60.

8. Giustina A, Barkan FF, Casanueva A, Cavagnini F, Frohman L, Ho K et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526–529.

9. Barros L, Paiva I, Rodrigues D, Ruas L, Carrilho F, Carvalho M et al. The prevalence of hypertension in acromegaly. *Acta Med Port.* 1997;10(1):15–18.

10. Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Battista C, Maffei P, Terzolo M et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2001;54(2):189–195.

11. Пронин В. С., Чаплыгина Е. В., Потешкин Ю. Е. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных акромегалией. *Фарматека.* 2009;17(2):83–87. [Pronin VS, Chaplygina EV, Poteskin UE. Features of the course and treatment of hypertension in patients with acromegaly. *Farmateka.* 2009;17(2):83–87. In Russian].

12. Марова Е. И., Пронин В. С., Агаджанян С. Э., Молитвословова Н. Н., Вакс В. В., Анциферов М. Б. и др. Медико-социальные проблемы курации больных с акромегалией. *Consilium Medicum.* 2004;6(9):675–679. [Marova EI, Pronin VS, Agadzhanian SE, Molitvoslovova NN, Vaks VV et al. Medical and social problems of treating patients with acromegaly. *Consilium Medicum.* 2004;6(9):675–679. In Russian].

13. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology.* 2008;149(7):3294–3305.

14. Новиков В. И., Новикова Т. Н., Кузьмина-Крутецкая С. Р., Иронос В. Е. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2001;41(2):78–85. [Novikov VI, Novikova TN, Kuzmina-Krutetskaya SR, Ironosov VE. Evaluation diastolic function of the heart and its role in the development of heart failure. *Kardiologiya.* 2001;41(2):78–85. In Russian].

Информация об авторах

Халимов Юрий Шавкатович — доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Гайдук Сергей Валентинович — доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры военно-полевой терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Никифоров Виктор Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры военно-морской терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Говердовский Юрий Борисович — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Егорова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

Author information

Yury S. Khalimov, MD, PhD, DSc, Chief, Department of the Field Surgery, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Sergei V. Gaidouk, MD, PhD, DSc, Deputy Chief, Department of the Field Surgery, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Victor S. Nikiforov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of the Navy Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Yurii B. Goverdovsky, MD, PhD, DSc, Senior Lecturer, Department of the Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Natalia A. Egorova, MD, PhD, Assistant, the 1st Department of Therapy (of Advanced Medical Training), Military Medical Academy named after S. M. Kirov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.391:616-008.331.1

Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего?

Т. Л. Каронова^{1,2}, А. Т. Андреева¹,
Е. К. Злотникова², Е. Н. Гринева^{1,2}

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

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

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.12.17 и принята к печати 09.01.17.

Резюме

Настоящий обзор посвящен оценке современных представлений о взаимосвязях между дефицитом витамина D и артериальной гипертензией (АГ) и включает в себя результаты оригинальных отечественных и зарубежных исследований, проспективных наблюдений, а также данных метаанализов. В работе представлены возможные механизмы развития кардиоваскулярной патологии в условиях дефицита витамина D и носительства различных полиморфизмов гена рецептора витамина D. Отдельно проанализированы данные о влиянии терапии препаратами витамина D на уровень артериального давления и риск развития АГ. Информация, представленная в данном обзоре, позволит расширить представление о патогенетических механизмах развития АГ и будет интересна специалистам широкого профиля.

Ключевые слова: дефицит витамина D, 25(OH)D, артериальная гипертензия

Для цитирования: Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Злотникова Е.К., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? Артериальная гипертензия. 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281

Vitamin D deficiency and arterial hypertension: what is in common?

T. L. Karonova^{1,2}, A. T. Andreeva¹,
E. K. Zlotnikova², E. N. Grineva^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Tatiana L. Karonova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 28 December 2016;
accepted 9 January 2017.

Abstract

This review includes the results of the original prospective studies and meta-analyses focusing on the relationship between vitamin D deficiency and arterial hypertension (HTN). We discuss potential mechanisms of HTN development in vitamin D deficiency subjects and the associations between high blood pressure and VDR gene polymorphisms. The vitamin D treatment impact on blood pressure was demonstrated. The data provided could widen the knowledge related to different pathogenetic mechanisms of HTN and would be of interest to different specialists.

Key words: vitamin D deficiency, 25(OH)D, arterial hypertension

For citation: Karonova TL, Andreeva AT, Zlotnikova EK, Grineva EN. Vitamin D deficiency and hypertension: what is in common? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281

Широкое распространение дефицита витамина D во всем мире [1, 2] привело к тому, что в последние годы дефицит витамина D рассматривается в качестве неклассического фактора, способного оказывать влияние на риск развития социально значимых заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ). Наличие связи между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и уровнем артериального давления (АД) установлено в различных исследованиях [3–6]. Результаты проспективных наблюдений, а именно Health Professional Follow Up Study, продемонстрировали увеличение риска АГ в 3,03 раза у мужчин (95 % доверительный интервал, ДИ: 0,94–9,76) и в 1,42 раза (95 % ДИ: 0,79–2,56) у женщин по сравнению с общей популяцией [4]. Похожие данные были получены и в исследовании Nurse's Health Study, по результатам которого установлено, что ис-

ходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл связан с повышением риска АГ в 1,47 раза (95 % ДИ: 1,10–1,97) [5]. Также Pittas A. G. с соавторами (2010) опубликовали метаанализ, в котором обобщили имеющиеся в литературе данные, и продемонстрировали увеличение риска развития АГ в 1,76 раза (1,27–2,44) у лиц с наименьшим уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [7]. Вместе с тем группа исследователей во главе с Forouhi N. G. при анализе 10-летнего риска развития АГ у больных с различным уровнем обеспеченности витамином D не выявила достоверных различий [8]. Аналогичные результаты были получены и при обследовании жителей Норвегии, у которых исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови не был ассоциирован с показателями АД [9].

Существование связей между уровнем обеспеченности витамином D и заболеваниями сердечно-

сосудистой системы, в частности АГ, может быть объяснено несколькими факторами. Известно, что рецепторы витамина D представлены в кардиомиоцитах, в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудистой стенки [10–14]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что кальцитриол или 1,25-дигидроксивитамин D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов, а также тормозит высвобождение из лимфоцитов цитокинов [15–17].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в регуляции АД и электролитного гомеостаза, и повышение ее активности относится к ключевому патогенетическому звену развития АГ [18–20]. Более 20 лет назад впервые были опубликованы данные о наличии обратной зависимости между уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и активностью ренина плазмы у пациентов с АГ [21]. В последующем при проведении исследований на животных было выявлено повышение активности РААС, а также развитие АГ и гипертрофии миокарда левого желудочка у мышей, лишенных рецепторов витамина D [17, 22]. Было установлено, что в условиях дефицита витамина D или при отсутствии его рецепторов, независимо от уровня кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови, увеличивается экспрессия гена ренина, что приводит к повышению уровня ренина и ангиотензина II [23, 24]. Параллельно с этими данными взаимосвязи между гемодинамическими параметрами и уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ были продемонстрированы и в некоторых клинических исследованиях [21, 25]. Однако наряду с ними другие авторы данных закономерностей выявить не смогли [26].

Необходимо отметить, что как дефицит витамина D, так и повышение в условиях дефицита уровня ПТГ крови могут оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. В проведенных ранее работах было продемонстрировано наличие положительных ассоциаций между увеличением концентрации ПТГ в крови, параметрами ремоделирования сосудов, степенью гипертрофии кардиомиоцитов [27, 28]. В дополнение к этому некоторым исследователям удалось обнаружить провоспалительные свойства ПТГ, а именно его влияние на высвобождение цитокинов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [11, 29].

В настоящее время активно изучается не только роль дефицита витамина D, но и вклад носительства полиморфных вариантов гена его рецептора в развитие патологических состояний [30–32]. Хорошо известно, что АГ является многофакторным полигенным заболеванием, и эндотелиальные рецепторы

витамина D могут играть важную роль в регуляции эндотелиальной функции и АД. Так, установлено, что некоторые полиморфизмы гена рецептора витамина D (BsmI, ApaI и FokI) могут быть ассоциированы с гипертрофией левого желудочка, атеросклерозом и АГ [33–36].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существовании взаимосвязи между BsmI генотипом и уровнем АД у здоровых мужчин и женщин. Так, у носителей b аллеля гена рецептора витамина D уровень АД оказался выше, чем у носителей B аллеля [37]. Похожие данные были продемонстрированы и в работе Swapna N. и соавторов [38]. Вместе с тем при обследовании жителей Кореи были получены противоположные данные [39].

Интересно, что негативные корреляции между уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ и колебаниями АД в течение дня были обнаружены у небольшой группы ($n = 35$) носителей не-FF генотипа (Ff/ff) в сравнении с носителями FF генотипа [40]. Данные результаты были подтверждены в популяционных исследованиях случай-контроль, где изучалась связь между носительством FokI полиморфизма и риском АГ у 280 больных и 200 здоровых добровольцев. Оказалось, что риск АГ у FF гомозигот был в 2,2 раза выше, чем у носителей Ff и ff генотипа. Однако различий между носителями Ff и ff генотипов исследователями получено не было [40]. Вместе с тем при обследовании 695 мужчин в США, имевших исходно нормальный уровень АД, через 15,3-летний период наблюдения было установлено, что риск АГ в 1,25 раза выше у носителей Bb или BB генотипов BsmI полиморфизма, чем у носителей bb генотипа, в то время как у носителей ff генотипа FokI полиморфизма риск АГ был в 1,32 раза выше по сравнению с носителями FF и Ff генотипов [41].

Кроме этого, необходимо отметить тот факт, что носительство некоторых полиморфизмов гена рецептора витамина D ассоциировано со снижением биодоступности оксида азота (NO), вследствие снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтетазы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой жесткости, структурному ремоделированию аорты, а также систолической и диастолической дисфункции, независимо от активности РААС [42].

Отечественные исследования в данной области единичны и не могут отражать истинных взаимосвязей между уровнем обеспеченности витамином D, носительством полиморфизмов гена рецептора витамина D и риском развития как АГ, так и других заболеваний сердечно-сосудистой системы в российской популяции [43, 44]. Так, ранее были опубликованы результаты обследования 657 жен-

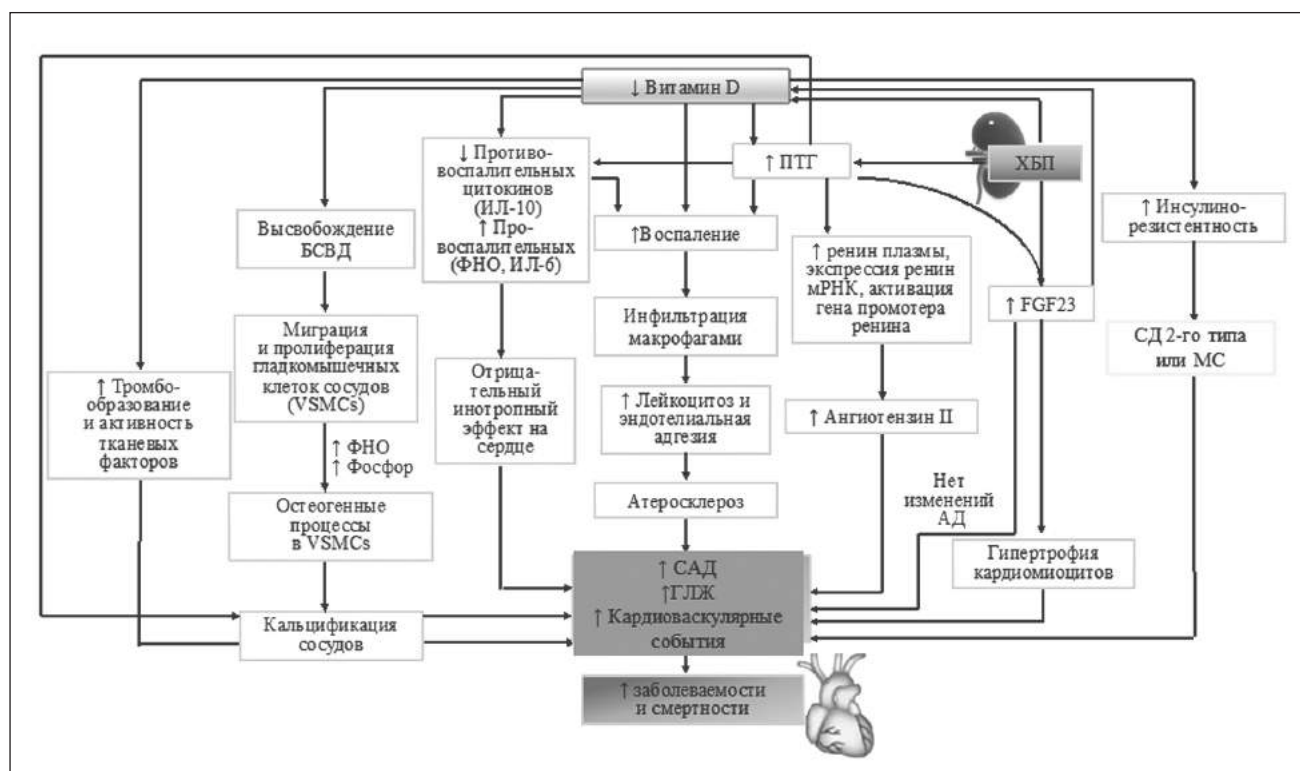
щин — жительниц Санкт-Петербурга, продемонстрировавших высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D [43]. Различий в активности РААС, а также в показателях АД у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D в проведенном исследовании получено не было. Риск АГ у обследованных женщин в условиях дефицита витамина D составил 1,01 [95 % ДИ: 0,44–2,30] и не отличался от данного показателя у лиц с нормальным уровнем 25(ОН)D крови. В то же время были обнаружены положительные связи между альдостерон-рениновым соотношением и концентрацией ПТГ ($r = 0,25$, $p = 0,008$) у лиц с нормальным уровнем АД. При проведении дополнительного анализа, принимая во внимание возраст обследованных, были установлены связи между активностью ренина плазмы и уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови у женщин в возрасте 40–50 лет ($n = 89$). Дополнительно было отмечено, что наличие ассоциаций между активностью РААС и уровнем 25(ОН)D может проявляться в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Так, уровень 25(ОН)D связан с уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы у женщин с абдоминальным ожирением и не ассоциирован с данными показателя у лиц с нормаль-

ной массой тела. Таким образом, ожирение может оказаться еще одним дополнительным связующим звеном между дефицитом витамина D и АГ. В то же время у больных с аортальным стенозом, где АГ является дополнительным фактором риска, ассоциации между уровнем 25(ОН)D и величиной АД получено не было [44]. Кроме этого, результаты проведенных молекулярно-генетических исследований не выявили зависимости между носительством генотипа ApaI, TaqI, BsmI и FokI полиморфизмов гена рецептора витамина D и показателями АД, а также риском АГ [45]. Необходимо еще раз подчеркнуть тот факт, что большинство исследователей указывают на факт высокой доли пациентов с недостатком и дефицитом витамина D в обследованных популяциях, что, безусловно, оказывает влияние на наличие или отсутствие связей между полиморфизмами гена рецептора витамина D и метаболическими, гемодинамическими нарушениями.

Суммируя имеющиеся данные, можно следующим образом определить место дефицита витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ (рис.).

Принимая во внимание возможно отрицательное влияние низкого уровня 25(ОН)D крови на по-

Рисунок. Связь между дефицитом витамина D и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Адаптировано по Gunta SS et al., Nature Reviews Nephrology, 2013 [46]



Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; БСВД — белок, связывающий витамин D; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИЛ — интерлейкин; МС — метаболический синдром; ПТГ — паратиреоидный гормон; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ФНО — фактор некроза опухоли; FGF23 — фактор роста фибробластов-23; VSMCs — миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов.

казатели АД, все чаще появляются исследования, целью которых является динамическое наблюдение за больными на фоне терапии препаратами витамина D. Сегодня результаты таких исследований весьма неоднозначны. Так, группа исследователей во главе с Pfeifer M. (2001) установила, что у женщин старше 70 лет прием препаратов витамина D в дозе 800 МЕ в сутки в комбинации с карбонатом кальция сопровождался значимым снижением показателей систолического АД [47]. В то же время было продемонстрировано, что у здоровых лиц с исходно нормальным уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и нормальным значением АД терапия витамином D в дозах 100.000 и 200.000 МЕ в месяц не имела положительного антигипертензивного эффекта по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [48]. Анализ данных у больных АГ на фоне терапии препаратами витамина D выявил большой разброс как в суточных дозах используемых препаратов (от 400 МЕ до 8571 МЕ), так и в длительности лечения (от 1 до 7 лет) [9,49–53]. Метаанализ, опубликованный Witham M. D. и соавторами в 2009 году и обобщивший результаты рандомизированных исследований, продемонстрировал, что прием препаратов витамина D в стандартных дозах у больных АГ (АД более 140 и 90 мм рт. ст.) приводит к небольшому, но значимому (-3,1 мм рт. ст.) снижению уровня диастолического АД, но не оказывает существенного влияния на уровень систолического АД (-3,6 мм рт. ст.) [54]. Прием высоких доз витамина D хоть и был безопасен, но не имел преимуществ перед стандартными дозами [51]. Длительный 7-летний прием препаратов витамина D в сочетании с кальцием был ассоциирован с уменьшением риска развития АГ у лиц европеоидной расы, но сопровождался увеличением риска у афроамериканцев [53].

Некоторые исследователи и вовсе демонстрируют отсутствие антигипертензивного эффекта от однократного приема больших доз витамина D [55], а также отсутствие изменений гемодинамических параметров и снижения риска развития АГ на фоне приема 400 МЕ витамина D и препаратов кальция у 36282 женщин (исследование Women's Health Initiative Study) [53]. При этом, по мнению некоторых экспертов, отсутствие антигипертензивного эффекта витамина D не зависит от доз препаратов, используемых для терапии [56]. Согласно результатам исследования Styrian Vitamin D Hypertension Trial, терапия 200 пациентов с АГ витамином D в дозе 2800 МЕ в сутки или плацебо не оказала влияния не только на показатели АД, но и на риск сердечно-сосудистых заболеваний [57].

Таким образом, несмотря на наличие ассоциаций между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и значениями АД, влияние терапии витамином D на снижение АД скорее является нейтральным, чем положительным. Однако необходимо признать тот факт, что дефицит витамина D может рассматриваться в качестве дополнительного неклассического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и его коррекции, с учетом стоимости, безопасности и, возможно, эффективности терапии, может являться одним из компонентов комплексного подхода при профилактике и лечении АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financial support

Работы выполнены в рамках гранта РНФ № 17–75–30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков». / The paper is supported by the Russian Scientific Foundation (project 17–75–30052) «Personalized therapy of obesity and type 2 diabetes mellitus for cardiovascular risk reduction».

Список литературы / References

1. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353–73.
2. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. In Russian].
3. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009;6(10):621–30. doi:10.1038/nrcardio.2009.135.
4. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):1063–9.
5. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension.* 2008;52(5):828–32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630
6. Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, Di Nisio M, Cuccurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):175–80.
7. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307–14. doi:10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009

8. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucer BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619–25. doi:10.2337/db08-0593
9. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010;55(3):792–8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143990
10. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif. Tissue Int.* 1987;41(2):112–4.
11. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O et al. 25-hydroxyvitamin D₃–1- α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111(13):1666–71.
12. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
13. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol. Hypertens.* 2011;20(4):345–53. doi:10.1097/MNH.0b013e3283474985
14. Abu el Maaty MA, Gad MZ. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease: potential mechanisms and novel perspectives. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(6):479–88.
15. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1659–64.
16. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol.* 1997;272(4 Pt 2):H1751–8.
17. Li YC, Kong J, Wei MJ, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of renin-angiotensin system. *Clin Invest.* 2002;110(2):229–38.
18. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208–19.
19. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Новые данные о функционировании ренин-ангиотензиновой системы: роль внутриклеточной (интракринной) системы. Проблемы женского здоровья. 2012;7(4):47–54. [Astashkin EI, Gleser MG. Modern ideas about the function of the renin-angiotensin system: the properties of the intracellular (intracrine) system. Problemy Zhenskogo Zdorov'ya = Problems of Women Health. 2012;7(4):47–54. In Russian].
20. Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Каронова Т. Л., Колодина Д. А., Бровин Д. Л. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2013;19(5):389–96. [Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezina AV, Karonova TL, Kolodina DA, Brovin DL et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in abdominal obese and hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(5):389–96. In Russian].
21. Bugress ED, Hawkins RG, Vatanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1990;3(12 Pt 1):903–5.
22. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(1):E125–32.
23. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int.* 2008;74(12):1577–81. doi:10.1038/ki.2008.452
24. Li YC, Qiao GL, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89–90(1–5):387–92.
25. Kristal-Bneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*. 1997;30(5):1289–94.
26. Sowers M, Wallace R, Hollis B, Lemke JH. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin D and blood pressure in a geographically defined population. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(4):1053–6.
27. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol.* 1992;263(6 Pt 2):H1739–46.
28. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(1):27–33.
29. Martin-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernández-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke*. 2003;34(7):1783–9.
30. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143–56.
31. Bid HK, Mishra DK, Mittal RD. Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6(2):147–52.
32. Dilmec F, Uzer E, Akkafa F, Kose E, van Kuilenburg AB. Detection of VDR gene ApaI and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using PCR-RFLP method in a Turkish population. *J Diabetes Complications.* 2010;24(3):186–91. doi:10.1016/j.jdiacomp.2008.12.002
33. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, Pisano A, Tripepi G, Malatino L et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Mineral Res.* 2010;25(2):313–9. doi:10.1359/jbmr.090717
34. El-Shebany EM, El-Khatib MM, Marzouk S, Battah AA. Relationship of BsmI polymorphism of Vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Scandinavian J of Clin And Lab Invest.* 2013;73(1):75–81. doi:10.3109/00365513.2012.743163
35. Santoro D, Gagliostro G, Alibrandi A, Ientile R, Bellinghieri G, Savica V et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2014;6(3):1029–37. doi:10.3390/nu6031029
36. Solak Y, Covic A, Kanbay M. What do we know and do not know about vitamin D? A causal association between vitamin D receptor genetic polymorphism and hypertension. *J Clin Hypertens.* 2014;16(9):627–8. doi:10.1111/jch.12383
37. Muray S, Parisi E, Cardús A, Craver L, Fernández E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *J Hypertens.* 2003;21(11):2069–75.
38. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D Receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet.* 2011;17(3):201–6. doi:10.4103/0971-6866.92104

39. Lee BK, Lee GS, Stewart WF, Ahn KD, Simon D, Kelsey KT et al. Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ Health Perspect.* 2001;109(4):383–9.
40. Kulah E, Dursun A, Acikgoz S, Can M, Kargi S, Ilikhan S et al. The relationship of target organ damage and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with vitamin D receptor gene Fok-I polymorphism in essential hypertension. *Kidney and Blood Pressure Research.* 2006;29(6):344–50.
41. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphism, and risk of hypertension in men. *European J of Nutrition.* 2013;52 (7):1771–9. doi:10.1007/s00394–012–0480–8
42. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol.* 2014;28(1):53–64. doi:10.1210/me.2013–1252
43. Каронова Т. Л., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Иванова Т. Г., Галкина О. В. и др. Роль дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):348–55. [Karonova TL, Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezina AE, Ivanova TG, Galkina OV et al. Role of vitamin D deficiency in hypertension development. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2015;21 (4):348–55. In Russian].
44. Жидулева Е. В., Иртыуга О. Б., Муртазалиева П. М., Каронова Т. Л., Моисеева О. М. Биомаркеры костного метаболизма при аортальном стенозе: роль дефицита витамина D. Российский кардиологический журнал. 2016;11(139):54–9. doi:10.15829/1560–4071–2016–11–54–59. [Zhiduleva EV, Irtyuga OB, Murtazaliev PM, Karonova TL, Moiseeva OM. Bone metabolism markers in aortic stenosis and the role of vitamin D deficiency. *Russian J Cardiol.* 2016;11(139):54–59. doi:10.15829/1560–4071–2016–11–54–59. In Russian].
45. Каронова Т. Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05, 14.01.02. 2014;36. [Karonova TL. Metabolic and genetic aspects of vitamin D metabolism and risk of cardiovascular diseases in women. The postdoctoral thesis for doctor of science degree: 14.01.05. 2014;36. In Russian].
46. Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology.* 2013;9(6):337–47. doi:10.1038/nrneph.2013.74
47. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D (3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86 (4):1633–7.
48. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2014;64(4):725–30. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466
49. Major GC, Alarie F, Doré J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):54–9.
50. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr.* 2009;48(6):349–54. doi:10.1007/s00394–009–0020–3
51. Nagpal J, Pande JN, Bhartia AA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med.* 2009;26(1):19–27. doi:10.1111/j.1464–5491.2008.02636.x
52. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1321–7. doi:10.3945/ajcn.2008.27004
53. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension.* 2008;52(5):847–55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991
54. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27(10):1948–54. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f075b
55. Witham MD, Adams F, Kabir G, Kennedy G, Belch JJ, Khan F. Effect of short-term vitamin D supplementation on markers of vascular health in South Asian women living in the UK: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis.* 2013;230(2):293–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.005
56. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation.* 2015;131(3): 254–62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732
57. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015;65(6):1195–201. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры внутренней медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Андреева Алена Тимуровна — аспирантка ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Злотникова Елена Константиновна — студентка ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры внутренней медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Medicine, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Alena T. Andreeva, MD, Postgraduate Student, Almazov National Medical Research Centre;

Elena K. Zlotnikova, Student, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena N. Grineva, MD, PhD, Director, Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Medicine, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:616.447-008.61

Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе

Г. Е. Рунова, В. В. Фадеев

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

Контактная информация:

Рунова Гюзель Евгеньевна,
ФГБОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России,
ул. Погодинская, д. 1, Москва,
Россия, 119435.
E-mail: guzelvolkova@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 05.02.17.*

Резюме

Паратиреоидный гормон (ПТГ), помимо непосредственной регуляции фосфорно-кальциевого обмена, оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Рецепторы ПТГ обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудов и клубочковой зоны коры надпочечников. Высокая смертность среди больных с манифестным первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) обусловлена прежде всего сердечно-сосудистыми заболеваниями. В большинстве работ, посвященных проблеме бессимптомного ПГПТ, также затрагиваются вопросы патологии сердечно-сосудистой системы, обусловленные непосредственными эффектами ПТГ. Чаще всего встречаются артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция, патология комплекса интима-медиа, повышение жесткости сосудов и эндотелиальная дисфункция, также упоминаются кальцинаты и нарушения проводимости. Тем не менее остается нерешенным вопрос причинно-следственных связей, клинической значимости вышеописанных изменений, их влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность при бессимптомном ПГПТ, а также их обратимость и снижение смертности после хирургического лечения по поводу бессимптомного ПГПТ. В условиях преобладания бессимптомных форм ПГПТ (часто без абсолютных показаний к хирургическому лечению) представляется особенно актуальной клиническая значимость сердечно-сосудистых осложнений, их влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность, а также их обратимость на фоне хирургического лечения.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, патология околощитовидных желез, сердечно-сосудистые заболевания, рецепторы паратиреоидного гормона, поражение органов-мишеней

Для цитирования: Рунова Г. Е., Фадеев В. В. Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):282–293. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293

Asymptomatic primary hyperparathyroidism and cardiovascular pathology

G. E. Runova, V. V. Fadeev

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

Corresponding author:

Gyuzel E. Runova,
I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University,
1 Pogoninskaya street, Moscow,
119435 Russia.
E-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Received 28 December 2016;
accepted 5 February 2017.

Abstract

Parathyroid hormone (PTH) controls regulation of phosphorus-calcium metabolism and affects the cardiovascular system. PTH receptors have been found in the myocardium, smooth muscle cells of the vessels and the glomerular zone of the adrenal cortex. Cardiovascular diseases are the most common cause of high mortality among patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). Moreover, asymptomatic patients also demonstrate cardiovascular involvement due to the direct effects of PTH. The most common are arterial hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction, as well as intima-media complex pathology, vascular stiffness and endothelial dysfunction, calcifications and conduction disorders. Nevertheless, the cause-effect relationship and the impact on cardiovascular and overall mortality in asymptomatic PHPT are unknown. The reversibility of the abnormal changes and reduction in mortality after surgical treatment in asymptomatic PHPT are not well investigated. Regarding the high prevalence of asymptomatic PHPT (often without absolute indications for surgical treatment), cardiovascular complications, their impact on cardiovascular and general mortality, and reversibility after surgical treatment are highly important.

Key words: Primary hyperparathyroidism, parathyroid pathology, cardiovascular diseases, parathyroid hormone receptors, target organ damage

For citation: Runova GE, Fadeev VV. Asymptomatic primary hyperparathyroidism and cardiovascular pathology. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial hypertension*. 2017;23(4):282–293. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является распространенным эндокринным заболеванием, известным с 1920 года. На протяжении своей почти 100-летней истории клиническая картина и понимание ПГПТ претерпели существенные изменения. От традиционных форм с тяжелым поражением скелета и почек ПГПТ эволюционировал до так называемых «мягких» или «бессимптомных» вариантов. Широкое внедрение в повседневную врачебную практику исследования кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), а также витамина D сыграли существенную роль в ранней диагностике ПГПТ, доступность генотипирования внесла существен-

ный вклад в понимание генетической структуры заболевания.

Распространенность ПГПТ в популяции составляет 1 %, у лиц старше 55 лет достигает 2 %. ПГПТ чаще заболевают женщины в постменопаузе. Соотношение мужчин и женщин — 1:3.

До настоящего момента в большинстве клинических рекомендаций сердечно-сосудистая патология не рассматривается в качестве осложнений ПГПТ и, тем более, не является критерием для принятия решения о тактике ведения больного (хирургической или консервативной).

В отношении терминологии при ПГПТ существует некоторая путаница в употреблении терми-

нов «мягкая» и «асимптомная» форма ПГПТ. Ряд авторов использует эти термины в качестве синонимов [2], другие понимают под ними разные варианты ПГПТ [3]. Так, например, согласно рекомендациям Итальянского эндокринологического общества [4], мягкий ПГПТ рассматривается как вариант асимптомного ПГПТ у пациентов, у которых отсутствуют показания для хирургического лечения согласно последним Международным рекомендациям [5]. В проекте Российских клинических рекомендаций предлагается выделение асимптомной и малосимптомной форм мягкого ПГПТ. Так или иначе, целью любой классификации является разделение пациентов на различные группы риска, которым соответствуют различные рекомендации по лечению. С этой точки зрения особый интерес представляет роль бессимптомного ПГПТ в развитии сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) и обоснованности включения АГ в показания к хирургическому лечению ПГПТ.

Патогенез сердечно-сосудистых изменений при ПГПТ

Достаточно давно обнаружено, что ПТГ, помимо непосредственной регуляции фосфорно-кальциевого обмена, оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Рецепторы ПТГ и паратгормонподобного пептида обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудов, клетках крови и клетках печени [6], а также клубочковой зоны коры надпочечников [7]. Влияние ПТГ на кардиомиоциты, пейсмейкерные клетки и эндотелий сосудов достаточно подробно изложено в обзорах Anderson P. (2004) и Вороненко И. В. (2006). В тех же обзорах представлена информация о потенциальном влиянии ПГПТ на массу миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическую и систолическую функцию, комплекс интима-медиа, жесткость сосудов, эндотелиальную дисфункцию, АГ, а также на формирование кальцинатов и нарушение ритма и проводимости. В отношении большинства изменений, за исключением гипертрофии ЛЖ и жесткости сосудов, получены противоречивые результаты, которые можно объяснить различиями в выборке пациентов (молодые/пожилые), выраженностью клинической картины и длительностью гиперпаратиреоза, степенью повышения уровня кальция и ПТГ в крови.

Как уже упоминалось выше, в отличие от большинства маркеров сердечно-сосудистой патологии (диастолическая и систолическая функция, эндотелиальная дисфункция и т. д.), в отношении которых при ПГПТ были получены противоречивые данные,

изменение жесткости сосудистой стенки и развитие гипертрофии ЛЖ стабильно демонстрируется практически во всех работах [10–14].

Патогенез АГ при гиперпаратиреозе изучен не до конца. На определенном этапе снижение уровня магния [15] или повышение уровня катехоламинов [16] рассматривалось как причина повышения артериального давления (АД) при ПГПТ.

В ряде работ при ПГПТ продемонстрирована чрезмерная активация сердечно-сосудистой системы в ответ на введение норадреналина (при этом уровень эндогенного норадреналина находился в пределах нормальных значений или был слегка повышен) [17–20]. В связи с этим высказано предположение, что АГ при ПГПТ может провоцироваться и поддерживаться избыточным ответом на вазоконстрикторы. С другой стороны, реактивность сердечно-сосудистой системы в ответ на поступление норадреналина может быть следствием функциональных или структурных изменений артериального сосудистого русла. При первичном и некоторых формах вторичного гиперпаратиреоза обнаружена повышенная концентрация внутриклеточного кальция в тромбоцитах [16, 19–23]. В работе Schiff H. и Lang S. M. (2011) продемонстрировано значительное повышение концентрации кальция в тромбоцитах пациентов с ПГПТ, гиперкальциемией и АГ, умеренное повышение внутриклеточного кальция у пациентов с АГ и нормокальциемическим ПГПТ [25], а также нормальная концентрация внутриклеточного кальция у пациентов с ПГПТ, гиперкальциемией и нормальным АД [26]. Тем не менее необходимо признать, что результаты, полученные на тромбоцитах, не могут быть экстраполированы на гладкомышечные клетки сосудов. Несмотря на это, во всех работах отмечена выраженная корреляция между концентрацией цитозольного кальция тромбоцитов и показателями АД. Более того, в работе Schiff H. и Lang S. M. (2011) внутриклеточная концентрация кальция в тромбоцитах у пациентов с ПГПТ нормализовалась после проведения успешной паратиреоидэктомии (ПТЭ).

До настоящего времени остается актуальной версия активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на фоне повышения секреции паратгормона [27, 28]. В рамках исследований *in vitro* продемонстрировано, что ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, связываясь со своими рецепторами в клубочковой зоне надпочечников, и что антагонисты рецепторов ПТГ в надпочечниках блокируют этот эффект [7, 8]. В небольших интервенционных исследованиях экзогенное введение ПТГ-подобного пептида приводило не только к увеличению секреции альдостерона и экскреции

тетрагидроальдостерона [29], но и к повышению активности ренина плазмы крови [30]. Так, например, в работе Verheyen N. и соавторов (2016) было продемонстрировано, что ночное повышение АД связано с активностью ренина плазмы, но не с уровнем ПТГ или FGF-23 (фактор роста фибробластов 23). Исследования *in vitro* демонстрируют аналогичную стимуляцию ренина паратгормоном [31, 32], на основании чего можно предположить, что ПТГ может усиливать активность РААС несколькими путями. У пациентов с ПГПТ наблюдается избыточная секреция альдостерона в ответ на введение ангиотензина II [34], и, по крайней мере, в трех исследованиях у пациентов с ПГПТ отмечено развитие сопутствующего первичного гиперальдостеронизма [35–37]. В некоторых из этих случаев ПТЭ приводила к ремиссии гиперальдостеронизма. Тем не менее, необходимо признать, что в ряде наблюдательных исследований не выявлено каких-либо различий в показателях РААС у пациентов с ПГПТ и без него [38]. Также не было получено ожидаемого снижения уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ и АГ при терапии эплереноном в исследовании EPATH (Eplerenone in Primary Hyperparathyroidism), несмотря на клинически значимое снижение АД [39]. С другой стороны, в большом когортном многонациональном исследовании атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA), куда было включено 5668 пациентов без ПГПТ и хронической болезни почек, было продемонстрировано, что высокий уровень альдостерона сопровождается повышением уровня ПТГ, при этом назначение ингибиторов РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ/БРА) сопровождалось снижением уровня ПТГ [40]. Обоюдное влияние ПТГ и альдостерона может приводить к формированию порочного круга при развитии патологии сердечно-сосудистой и костной системы, оказывая стимулирующее действие на секрецию альдостерона при повышении ПТГ и наоборот. В связи с этим можно предположить, что, учитывая плеотропные эффекты ИАПФ/БРА на сердечно-сосудистую и костную систему, ингибитор РААС целесообразно рекомендовать при терапии АГ у больных с ПГПТ.

Еще одна теория объясняет повышение АД при ПГПТ с позиций структурных изменений сосудов. При этом необходимо помнить о том, что изменения сосудов могут быть следствием непосредственно АГ, гиперкальциемии или метаболических изменений, характерных для ПГПТ (дислипидемии, инсулинорезистентности, нарушений углеводного обмена). Подобные структурные изменения, сопровождающиеся нарушением регуляции тонуса сосу-

дов у пациентов с ПГПТ, могут быть необратимы даже после успешной ПТЭ [41]. Насколько сильно структурные изменения в артериях влияют на поддержание АГ у пациентов с ПГПТ — неизвестно.

На настоящий момент факторы, определяющие нарушение обмена внутриклеточного кальция при АГ на фоне ПГПТ, четко не определены. Имеются веские возражения по поводу гипотезы, что гиперкальциемия сама по себе или ПТГ являются причиной повышения поступления кальция внутрь клетки, и, как следствие, высокой внутриклеточной концентрации кальция. В сущности, гиперкальциемический ПГПТ часто может протекать с нормальными цифрами АД, ставя под сомнение роль избытка кальция или увеличения ПТГ. Кроме того, инкубация тромбоцитов людей с нормальными показателями АД с интактным ПТГ *in vitro* не приводила к изменению концентрации внутриклеточного кальция [42]. В работе R. Z. Lewanczuk (1994) продемонстрировано, что пораженные паращитовидные железы пациентов с АГ и ПГПТ вырабатывают паращитовидный гипертонический фактор (ПГФ), имеющий низкую молекулярную массу [43]. Его концентрация оказалась существенно выше у лиц с ПГПТ и АГ, чем у пациентов с ПГПТ и нормальным АД. В послеоперационном периоде ПГФ не обнаруживался у ранее ПГФ-положительных больных. Молекулярная структура ПГФ до сих пор остается неуточненной.

Также активно обсуждается роль витамина D и фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в сердечно-сосудистых осложнениях ПГПТ, в том числе АГ, и возможной взаимосвязи ПГПТ с хронической сердечной недостаточностью. Данной теме посвящено два недавних обзора литературы, в одном из которых проанализированы работы, демонстрирующие зависимость между повышенным уровнем FGF-23 и сердечно-сосудистыми событиями, в том числе АГ, гипертрофией миокарда ЛЖ и сердечно-сосудистой смертностью в исследованиях на животных и в наблюдательных исследованиях на людях [44]. В другом обзоре авторы приходят к заключению, что FGF-23 является частью костно-сердечно-почечной оси, участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, гемодинамических показателей и провоспалительного паракринного сигнального пути регуляции макрофагов. Существует гипотеза, что FGF-23 принимает участие в контроле гемодинамических показателей, являясь антагонистом витамина D [45].

При этом необходимо признать, что, учитывая высокую распространенность как АГ, так и ПГПТ, составляющую 1–2 % [47], высока вероятность случайного сочетания двух заболеваний, никак

не связанных друг с другом, у одного и того же пациента. Этим же можно объяснить противоречивые результаты различных исследований, касающихся маркеров АГ при ПГПТ, а также неоднозначность влияния консервативного и хирургического лечения на показатели АД.

Распространенность АГ при ПГПТ

Согласно различным данным, распространенность АГ при ПГПТ составляет от 40 до 61 %. По данным отдельных исследователей, распространенность АГ при ПГПТ достигает 72 %. Как и в общей популяции, среди пациентов с ПГПТ с увеличением возраста отмечается тенденция к росту распространенности АГ.

Влияние хирургического лечения ПГПТ на сердечно-сосудистые осложнения

Согласно данным литературы, в большинстве работ не продемонстрировано преимущество ПТЭ в отношении снижения АД [48–49]. В рандомизированном клиническом исследовании J. Bollerslev и соавторов (2009) различий в динамике АД между пациентами с ПТЭ и группой активного наблюдения получено не было [49]. Можно предположить, что максимально раннее проведение ПТЭ является залогом регрессии АГ при ПГПТ, тогда как длительное повышение ПТГ может приводить к необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе [13, 51].

Эффективность хирургического лечения у пациентов с бессимптомным ПГПТ в отношении динамики сердечно-сосудистых осложнений, с акцентом на динамику гипертрофии ЛЖ, подробно рассмотрена в метаанализе D. McMahon и соавторов (2015) [51] (табл.).

В работе показано, что ПТЭ приводит к снижению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на 11,6 г/м². Большая тяжесть ПГПТ, оцениваемая по более высокому предоперационному уровню ПТГ, сопровождалась более выраженным уменьшением гипертрофии ЛЖ. Подобной зависимости не было получено в отношении уровня кальция крови. Это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что ПТГ, а не кальций, является ведущей причиной гипертрофии ЛЖ при ПГПТ. Тем не менее преимущества ПТЭ наблюдались только в исследованиях с длительностью не более 6 месяцев (рис. 1). Авторы метаанализа предполагают, что преимущества ПТЭ нивелируются со временем, возможно, вследствие воздействия других факторов (старения или развития сопутствующих заболеваний), приводящих к увеличению массы миокарда ЛЖ. Также краткосрочные исследования могут отличаться

от исследований с длительным периодом наблюдения дизайном или соответствующими ковариатами. В метаанализе отмечено, что наблюдательные исследования, как правило, демонстрируют большие преимущества ПТЭ, чем рандомизированные контролируемые исследования, что, по мнению авторов обзора, может свидетельствовать о том, что преимущества ПТЭ, полученные в нерандомизированных исследованиях, являются следствием систематической погрешности. С другой стороны, в наблюдательных исследованиях, включенных в метаанализ, отмечен более высокий уровень кальция и ПТГ, который может непосредственно участвовать в гипертрофии миокарда ЛЖ, что частично может объяснить различные результаты наблюдательных и рандомизированных исследований. Учитывая доступные данные, у авторов метаанализа не было возможности отдельно проанализировать различную тяжесть заболевания, дизайн исследования и продолжительность наблюдения.

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы, такие как инотропное действие ПТГ на кардиомиоциты, изменение жесткости артерий, подробно описанные в обзорах Anderson P. (2004) и Вороненко И. В. (2006), рассматривались в метаанализе как причины развития гипертрофии ЛЖ. Принимая во внимание, что АГ, часто наблюдаемая при ПГПТ, сама по себе может приводить к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, в ряде работ продемонстрировано, что при ПГПТ гипертрофия ЛЖ развивается по механизмам, не зависящим от АГ [26, 53].

Исходный уровень АД не влиял на эффективность ПТЭ. Также возникает вопрос клинической значимости достигнутого 12,5-процентного снижения ИММЛЖ, учитывая тот факт, что в большинстве исследований исходный ИММЛЖ находился в пределах нормальных значений. Информация, касающаяся влияния уменьшения выраженности гипертрофии ЛЖ на смертность при других состояниях, ограничена. Снижение выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ наблюдается при замене аортального клапана, на фоне антигипертензивной терапии, после проведения бариатрических операций, снижения массы тела и на фоне терапии эритропоэтином у пациентов с хронической болезнью почек. В метаанализе Pierdomenico S. D. и Cuscurullo F. (2010) продемонстрировано снижение развития сердечно-сосудистых событий на 46 % на фоне уменьшения гипертрофии ЛЖ [53].

Необходимо признать, что данная работа, как и любой метаанализ, имела несколько ограничений, в том числе применение различных наборов для оценки уровня ПТГ, различных методик, ис-

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ (McMahon D. et al., 2015)

Исследование	Место проведения	Период включения	n	Период наблюдения, месяцы	Оценка ЛЖ	Ж, %	Средний возраст, годы $\pm$ SD	Возраст	Кальций, $\pm$ SD, мг/дл	Референсный диапазон	ПТГ, $\pm$ SD, пг/мл	Значимое снижение массы ЛЖ	Симптоматический ППТ
Almqvist et al., 2002	Швеция	Не указан	50	12	ИММЛЖ	92	69 $\pm$ 9	> 45	10,5 $\pm$ 0,4	10,2–11,8	79,7 $\pm$	нет	+/-
Ambrogini et al., 2007	Италия	2002–2005	31	12	ИММЛЖ	92	65 $\pm$ 5	50–75	10,2 $\pm$ 0,5	10,3–11,2	112 $\pm$	нет	–
Persson et al., 2011	Скандинавия	1995–2005	49	24	ИММЛЖ	83,7	63 $\pm$ 7	50–80	10,6 $\pm$ 0,3	10,4–11,4	101,6 $\pm$	нет	–
Pepe et al., 2013	Италия	2009–2011	24	6	ИММЛЖ	100	60 $\pm$ 8	45–75	10,8 $\pm$ 0,4		81,9 $\pm$	нет	+/-
Dominiczak et al., 1990	Англия	Не указан	12	6–12	ИММЛЖ	82,6	54 $\pm$ 14	27–76	10,8 $\pm$		5,8 $\pm$	нет	Неопытно
Sato et al., 1995	Япония	1984–1992	7	12	ИММЛЖ	57,1	47 $\pm$ 18	25–67	12,3 $\pm$ 1,5		3,4 $\pm$ 5,1 нг/мл С-конец	да	Неопытно
Piovesan et al., 1999	Италия	Не указан	21	6	ИММЛЖ	52,8	60 $\pm$ 13		11,8 $\pm$ 1,3		172,3 $\pm$	нет	+/-
Barletta et al., 2000	Финляндия	1994–1995	10	6		100	61 $\pm$ 9	36–71	11,6 $\pm$ 1,4	10,5–12,6	193 $\pm$	нет	–
Nappi et al., 2000	Швеция	Не указан	15	2–3	ИММЛЖ	73	61 $\pm$ 14	31–81	11,2 $\pm$ 0,5		102,8 $\pm$	нет	Неопытно
Nilsson et al., 2000	Швеция	Не указан	30	13	ИММЛЖ	76	64 $\pm$ 13	33–80	11,9 $\pm$ 0,6	10,8–15,6	148 $\pm$	нет	+/-

Исследование	Место проведения	Период включения	n	Период наблюдения, дни, месяцы	Оценка ЛЖ	Ж, %	Средний возраст, годы $\pm$ SD	Возраст	Кальций, $\pm$ SD, мг/дл	Референсный диапазон	ПТГ, $\pm$ SD, пг/мл	Значимое снижение массы ЛЖ	Симптоматический ПГПТ
Farahnak et al., 2010	США	2006–2008	51	15	ИММЛЖ	58,6	54 $\pm$ 9		10,5 $\pm$ 0,5		122,6 $\pm$	нет	+/-
Walker Agarwal., 2012	Италия	2005–2008	44	24	ИММЛЖ	80	62 $\pm$ 8	45–75	10,5 $\pm$ 0,7	10,2–11,9	97 $\pm$	нет	+/-
Luigi et al., 2012	Италия	2008–2011	30	12	ИММЛЖ	73,3	56 $\pm$ 6		11,2 $\pm$ 1,2		122 $\pm$	нет	–
Osto et al., 2012	Италия	Не указан	100	6	ИММЛЖ	80	58 $\pm$ 12		11,8 $\pm$ 0,4		188,6 $\pm$	да	–
Agarwal. et al., 2013	Индия	2010–2012	56	6	ММЛЖ	50,7	47 $\pm$ 14	14–73	11,5 $\pm$ 1,3		338,3 $\pm$	да	+

Примечание: ЛЖ — левый желудочек; ПТГ — паратиреоидный гормон; ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

пользующихся для оценки ПТГ. Ряд исследований был исключен из анализа в связи с недоступностью данных. Большинство исследований, включенных в метаанализ, являлись наблюдательными, с соответствующими погрешностями и смещенной выборкой.

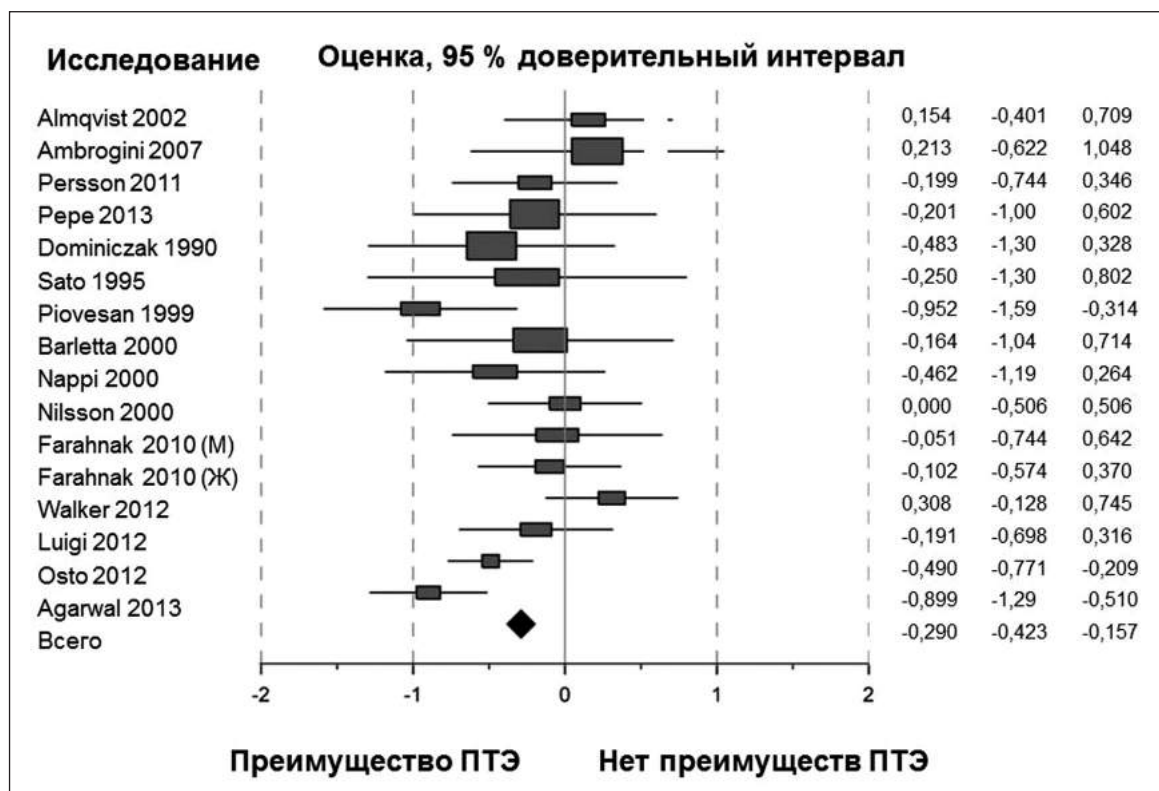
Смертность при бессимптомном ПГПТ

В конечном итоге сердечно-сосудистые осложнения ПГПТ имеют значение прежде всего с точки зрения влияния на продолжительность жизни и общую смертность при ПГПТ, что определяет подходы к принятию решения о необходимости проведения хирургического лечения или возможности активного наблюдения. В условиях преобладания бессимптомных форм ПГПТ (часто без абсолютных показаний к хирургическому лечению) это становится особенно актуальным.

Многие годы высокая сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с ПГПТ считалась фактом, не требующим доказательств. Статистика свидетельствовала о высокой сердечно-сосудистой смертности, особенно наглядно это было продемонстрировано в ряде скандинавских исследований (диагноз ПГПТ пациентам был поставлен в 1950–1970 годах) [55–57]. Более того, высокая сердечно-сосудистая смертность сохранялась даже после успешно проведенных ПТЭ, подтверждая гипотезу о том, что ПГПТ ведет к необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе. С течением времени стали появляться публикации о снижении сердечно-сосудистой смертности у больных с умеренно выраженным повышением уровня кальция крови. В публикации Wermers R. A. (1998) сообщается о низкой частоте сердечно-сосудистой смертности среди больных, у которых ПГПТ был диагностирован в период с 1965 по 1992 годы (отношение рисков 0,6). В этой работе также было показано, что высокий уровень кальция крови являлся независимым предиктором смертности [57]. Различия в смертности могут быть объяснены различиями в клинической картине включенных в исследования больных (с симптоматическим и бессимптомным ПГПТ), появлением многоканального анализатора на момент проведения американского исследования (внедрение в клиническую практику рутинного исследования кальция крови привело к увеличению выявления бессимптомных форм ПГПТ).

Изложенная гипотеза подтверждается шведским исследованием с 30-летним периодом наблюдения 10995 пациентов, перенесших ПТЭ [59]. В то время как в общей когорте наблюдался повышенный риск сердечно-сосудистой смертности, он становился существенно ниже при анализе дан-

Рисунок 1. Влияние хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза на индекс массы миокарда левого желудочка (McMahon D. et al., 2015)



Примечание: ПТЭ — паратиреоидэктомия.

ных больных, включенных в исследование в более поздние сроки и имеющих более низкий уровень кальция крови. В исследованиях Hedback G. и соавторов (1998) и Vestergaard P. и соавторов (2003) продемонстрировано, что среди пациентов, **прооперированных** относительно недавно, смертность снижается [56, 59]. Снижение смертности происходит параллельно снижению уровня предоперационного кальция [56].

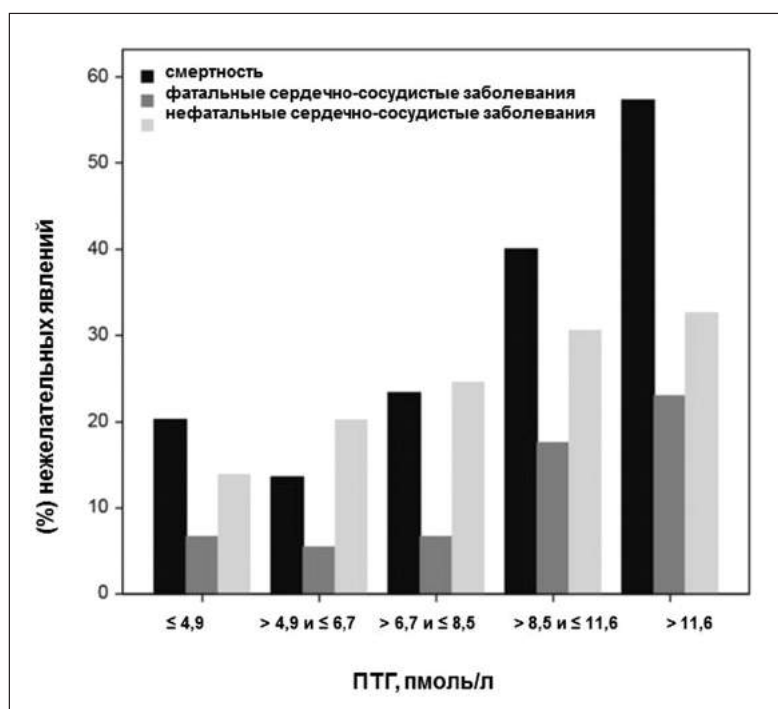
В противоположность этому в проведенном относительно недавно ретроспективном популяционном наблюдательном исследовании больных ПГПТ со средним уровнем кальция сыворотки крови 10,5 мг/дл (пациенты включались в исследование в период с 1997 по 2006 годы) продемонстрированы высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность по сравнению с соответствующей по полу и возрасту популяцией людей без ПГПТ [61]. Таким образом, в этой работе смертность, в том числе сердечно-сосудистая, была аналогичной смертности при симптоматическом ПГПТ. Уровень кальция не являлся предиктором сердечно-сосудистой смертности, более того, парадокс исследования заключался в том, что сердечно-сосудистая смертность оказалась выше у тех, кто имел более низкий уровень сывороточного кальция. Тем не ме-

нее необходимо признать, что работа имеет свои ограничения в виде отсутствия рандомизации и возможности искажений, типичных для наблюдательных исследований и больших баз данных.

В дальнейшем Yu N. и соавторы (2013) при анализе собственных данных показали, что уровень сывороточного кальция, ПТГ, креатинин и щелочная фосфатаза сыворотки крови связаны с общей смертностью от всех причин в краткосрочной (до 1000 дней), но не в долгосрочной перспективе [61]. Отмечена выраженная корреляция ПТГ с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Риск развития осложнений ПГПТ возрастал по мере увеличения концентрации ПТГ и становился наиболее выраженным при достижении концентрации ПТГ более 8,5 пмоль/л, также можно говорить о тенденции повышения риска развития осложнений ПГПТ при концентрации ПТГ более 4,9 пмоль/л (рис. 2). На основании этого исследователи предлагают использовать ПТГ в качестве маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Представляют интерес работы Anderson J. L. и соавторов (2011) и Hagstrom E. и соавторов (2009), где исследовался уровень ПТГ у населения в целом.

Рисунок 2. Частота (%) развития нежелательных явлений в зависимости от уровня паратиреоидного гормона крови (Yu N. et al., 2013)



Примечание: ПТГ — паратиреоидный гормон.

Anderson J. L. и соавторы (2011) продемонстрировали, что при уровне ПТГ более 75 пг/мл наблюдается значимое повышение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости в общей популяции [61]. Отмечена слабая корреляция ПТГ с уровнем витамина D ($r = -0.15$, $p < 0,05$) и умеренная — со скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0.36$, $p < 0,05$). Стандартные факторы риска, а также нарушение функции почек с переменным успехом влияли на полученный результат, тем не менее после проведения многофакторного анализа зависимость сохранялась, что позволило авторам сделать вывод о том, что ПТГ является новым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В работе Hagstrom E. и соавторов (2009) получены аналогичные результаты, за исключением того, что повышение сердечно-сосудистой смертности наблюдалось даже у лиц с ПТГ в пределах нормального диапазона [63].

В заключение необходимо добавить, что на настоящий момент популяционных исследований по оценке смертности среди больных бессимптомным ПГПТ, соответствующих по масштабам исследованиям с манифестным ПГПТ, не проводилось.

Заключение

В большинстве работ, посвященных проблеме ПГПТ, в том числе бессимптомного, демонстриру-

ется поражение сердечно-сосудистой системы, напрямую обусловленное эффектами ПТГ. Чаще всего встречаются АГ, гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция, патология комплекса интима-медиа, повышение жесткости сосудов и эндотелиальная дисфункция, также упоминаются кальцинаты и нарушения проводимости. Тем не менее остается нерешенным вопрос причинно-следственных связей, клинической значимости вышеописанных изменений, их влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность при бессимптомном ПГПТ, а также перспектив их обратимости и снижения смертности при проведении ПТЭ по поводу бессимптомного ПГПТ.

В отношении АГ при ПГПТ сохраняется вероятность случайного сочетания двух достаточно распространенных заболеваний. Это может объяснить противоречивые результаты различных исследований, касающихся маркеров сердечно-сосудистых заболеваний при ПГПТ, а также оценки влияния консервативного и хирургического лечения на показатели АД.

В отличие от ранних работ, рассматривающих уровень кальция в качестве маркера тяжести ПГПТ, в большинстве поздних исследований ПТГ являлся маркером сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, ПТГ может служить независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, в том

числе у людей без ПГПТ, принимая во внимание его положительные ино- и хронотропные эффекты, влияние на эндотелиальную функцию, гипертрофию ЛЖ, а также наличие рецепторов ПТГ на гладкомышечных клетках сосудов.

Подводя итоги, можно сказать, что, несмотря на неуклонно увеличивающийся объем данных по проблеме ПГПТ, растет количество противоречивых результатов. Эти противоречия можно объяснить гетерогенностью обследуемой популяции (возраст, длительность заболевания), гетерогенностью самого ПГПТ (манифестные и субклинические формы, различная генетическая структура заболеваний), ошибочным включением вторичного гиперпаратиреоза, семейной гиперкальциемической гипокальциурии, отсутствием в ранних работах исследования витамина D, FGF-23, скорости клубочковой фильтрации и так далее. В связи с этим требуется проведение тщательно спланированных исследований по оценке общей и сердечно-сосудистой смертности, а также влияния ПТЭ на сердечно-сосудистые заболевания при ПГПТ, которые впоследствии могут послужить основой для обновления клинических рекомендаций (решение вопроса о ПТЭ/активном наблюдении, а также дополнительных исследованиях, таких как эхокардиография и так далее, с учетом сердечно-сосудистых заболеваний).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Вороненко И. В., Сыркин А. Л., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы. Остеопороз и остеопатия. 2006;2:33–41. [Voronenko IV, Syrkin AL, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. Hyperparathyreosis and cardiovascular pathology. Osteoporosis and Osteopathy. 2006;2:33–41. In Russian].
2. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2011;165(6):851–64. doi:10.1530/EJE-11-0589
3. Castellano E, Tassone F, Attanasio R, Gianotti L, Pellegrino M, Borretta G. Mild primary hyperparathyroidism as defined in the Italian Society of Endocrinology's Consensus Statement: prevalence and clinical features. J Endocrinol Invest. 2016;39(3):349–54.
4. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, Corbetta S, Faggiano A, Gianotti L et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2015;38(5):577–93. doi:10.1007/s40618-015-0261-3
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelman R, Marcocci C et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561–9. doi:10.1210/jc.2014-1413
6. Schlüter K-D. PTH and PTHrP: Similar structures but different functions. News Physiol Sci. 1999;14:243–249.
7. Isles CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. Endocrinology. 1991;129(1):489–95.
8. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280(2):E209–13.
9. Anderson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review. Europ Heart J. 2004;25(20):1776–1787.
10. Cansu GB, Yilmaz N, Özdem S, Balci MK, Süleymanlar G, Arıcı C et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(1):39–47.
11. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, Monacelli M, Scarponi AM, Manfredelli MR et al. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. Atherosclerosis. 2011;218(1):96–101.
12. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2010;162(5):925–33.
13. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R et al. Silverberg. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(10):3849–56.
14. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(10):3515–9.
15. Sangal AK, Kevwitch M, Rao DS, Rival J. Hypomagnesemia and hypertension in primary hyperparathyroidism. South Med J. 1989;82(9):1116–8.
16. Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Role of haemodynamics, catecholamines and renin in acute hypercalcaemic hypertension in man. Clin Sci (Lond). 1980;59 (Suppl 6): 369s-71s.
17. Schiffli H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? Int J Endocrinol. 2011;2011:974647. doi:10.1155/2011/974647
18. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. Miner Electrolyte Metab. 1995;21(1–3):77–81.
19. Vlachakis ND, Frederics R, Velasquez M, Alexander N, Singer F, Maronde RF. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. Hypertension. 1982;4(3):452–458.
20. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH et al. Impaired flow mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. Cardiovasc Res. 2000;47(4):813–818.
21. Erne P, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. N England J Med. 1984;310(17):1084–1088.
22. Poch E, Fernandez-Llama P, Botey A, Gaya J, Darnell A, Rivera F et al. Parathyroid hormone and platelet cytosolic calcium concentration in essential hypertension. Nephrol Dial Transplant. 1995;10(3):366–371.
23. Schiffli H, Fricke H, Sitter T. Hypertension secondary to early-stage kidney disease: the pathogenetic role of altered cytosolic

calcium (Ca) homeostasis of vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(2):51–57.

24. Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G, Faloia E, Martarelli D, Mantero F et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2001;14(4–1):382–386.

25. Fardella C, Rodriguez-Portales JA. Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primary hyperparathyroidism and essential hypertension. *J Endocr Invest* 1995;18(11):827–832.

26. Dominiczak AF, Lyall F, Morton JJ, Dargie HJ, Boyle IT, Tune TT et al. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism. *Clinical Science.* 1990;78(2):127–132.

27. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Kronenberg H, Taylor EN. Hypertension, antihypertensive medications, and risk of incident primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2396–2404.

28. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2014;63(1):20–31. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.016

29. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens.* 1986;2(4):360–70.

30. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, Williams GH, Seely EW. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):988–92.

31. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Meinitzer A, Belyavskiy E, Wetzel J et al. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. *J Hypertens.* 2016;34(9):1778–86. doi:10.1097/HJH.0000000000001004

32. Saussine C, Judes C, Massfelder T, Musso MJ, Simeoni U, Hannedouche T et al. Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells. *Clin Sci (Lond).* 1993;84(1):11–9.

33. Helwig JJ, Musso MJ, Judes C, Nickols GA. Parathyroid hormone and calcium: interactions in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney. *Endocrinology.* 1991;129(3):1233–42.

34. Fallo F, Rocco S, Pagotto U, Zangari M, Luisetto G, Mantero F. Aldosterone and pressor responses to angiotensin II in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(6): S192–3.

35. Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, Lenzini L, Amadori G, Pelizzo MR et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension.* 2011;58(3):341–6.

36. Chau K, Holmes D, Melck A, Chan-Yan C. Secondary hypertension due to concomitant aldosterone-producing adenoma and parathyroid adenoma. *Am J Hypertens.* 2015;28(2):280–2. doi:10.1093/ajh/hpu102

37. Barkan A, Marilus R, Winkelsberg G, Yeshurun D, Blum I. Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(1):144–7.

38. Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism.* 1999;48(3):298–300.

39. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled

trial. *J Hypertens.* 2016;34(7):1347–1356. doi:10.1097/HJH.0000000000000927

40. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):490–499. doi:10.1210/jc.2014–3949

41. Neunteufl T, Heher S, Prager G, Katzenschlager R, Abela C, Niederle B et al. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study. *Clinic Endocrin.* 2000;53(2):229–233.

42. Poch E, Fernandez-Llama P, Botey A, Gaya J, Darnell A, Rivera F et al. Parathyroid hormone and platelet cytosolic calcium concentration in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(3):366–371.

43. Lewanczuk RZ, Resnick LM, Ho MS, Benishin CG, Shan J, Pang PKT. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. *J Hypertens Suppl.* 1994;12(1):11–16.

44. Batra J, Buttar RS, Kaur P, Kreimerman J, Melamed ML. FGF-23 and cardiovascular disease: review of literature. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(6):423–429.

45. Han X, Quarles LD. Multiple faces of fibroblast growth factor-23. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(4):333–42.

46. AACE/AAES position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11(1):49–54. doi:10.4158/EP.11.1.49

47. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. [Parathyroidectomy](#) decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1042–1047. PMID: 2845911.

48. Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnes TY. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(2):303–6.

49. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström J, Baranowski M, Franco C et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2255–2261.

50. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg.* 1996;162(3):171–6.

51. McMahon D, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, DiTullio M, Silverberg SJ et al. Effect of parathyroidectomy on LV mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4399–4407.

52. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F et al. Left ventricular hypertrophy in primary [hyperparathyroidism](#). Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol.* 1999;50(3):321–328.

53. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010;23(8):876–881.

54. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for PHPT. *World J Surg.* 1990;14(6):829–835.

55. Ljunghall S, Jakobsson S, Joborn C, Palmer M, Rastad J, Akerstrom G. Longitudinal studies of mild PHPT. *J Bone Miner Res.* 1991;6(Suppl 2):11–16.

56. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from PHPT — an update. *Eur J Clin Invest.* 1998;28(4):271–276.

57. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104(2):115–122.

58. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekblom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe nationwide

cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res.* 2002;17(2):68–74.

59. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003; 27(2):216–222.

60. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol.* 2010;73(1):30–34.

61. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol.* 2013;79(1):27–34.

62. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J.* 2011;162(2):331–339.

63. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119 (21):2765–2771.

64. Lumachi F, Ermani M, Luisetto G, Nardi A, Basso SM, Camozzi V. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146(5):643–647.

65. Uden P, Chan A, Duh QY, Siperstein A, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: symptoms and outcome of surgery. *World J Surg.* 1992;16(4):791–7; discussion 798.

66. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium regulatory hormones. *J Hum Hypertens.* 2015;29(9):515–521.

67. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94 (10):3849–56.

68. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery.* 2001;130(6):986–90.

69. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med.* 2014;6(6):744–759.

70. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):485–493.

71. Wermers R, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1): 171–7.

72. Chiavistelli S, Bilezikian J. Does calcium intake influence the development of primary hyperparathyroidism? *IBMS BoneKEy.* 2013;10:314.

73. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122–1129. doi:10.1210/jc.2012–4022

74. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(2):123–126.

75. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the

city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2013;6:69–74. doi:10.4137/CMED.S13147

Информация об авторах:

Рунова Гюзель Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России;

Фадеев Валентин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой эндокринологии, директор клиники эндокринологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Author information

Gyuzel E. Runova, MD, PhD, Endocrinologist, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Head, Endocrinology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.379-008.61:616-008.331.1

Клиническая оценка гемодинамических и метаболических нарушений, развивающихся при инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела

Л. А. Соколова¹, Е. В. Иевская²,
Т. В. Вавилова¹, В. С. Морошкин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Соколова Людмила Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-94.
E-mail: lasokolova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.02.17 и принята к печати 29.06.17.

Резюме

Цель исследования — изучить влияние инсулинорезистентности (ИР) на характер течения артериальной гипертензии, ассоциированные метаболические расстройства и степень поражения органов-мишеней у больных с нормальной массой тела. **Материалы и методы.** Обследовано 95 больных артериальной гипертензией 1–2-й степени (гипертонической болезнью I–II стадии) с нормальной массой тела (индекс массы тела: ИМТ = 18,5–24,9 кг/м²) в возрасте 30–50 лет. В программу обследования входило определение уровня глюкозы крови натощак, иммунореактивного инсулина, показателя инсулинорезистентности — величины коэффициента QUICKI, показателей липидограммы, уровня мочевой кислоты крови и тест на наличие микроальбуминурии (МАУ). Включенным в исследование пациентам, помимо офисного артериального давления, проводили суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканирование сосудов шеи, эхокардиографическое исследование и оценивали эндотелиальную функцию. **Результаты.** Частота регистрации синдрома инсулинорезистентности-гиперинсулинемии (ИР-ГИ) в исследуемой группе пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с нормальной массой тела составила 36 %. При наличии ИР у пациентов с АГ отмечены более высокие значения среднесуточного систолического артериального давления (САД) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), большая частота регистрации и степень выраженности органных изменений — гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), показателей дисфункции эндотелия (ДЭ), гиперплазии комплекса интима-медиа (КИМ). Из метаболических нарушений отмечены чаще встречающиеся изменения липидного профиля — прежде всего повышение уровня триглицеридов (ТГ), а также увеличение холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). **Выводы.** В исследуемой группе пациентов с АГ и нормальной массой тела синдром ИР-ГИ зарегистрирован в 36 % случаев. В этой

группе больных АГ отмечены бóльшая степень АГ, чаще встречающиеся и более выраженные поражения органов мишеней, а также метаболические расстройства — прежде всего повышение уровня ТГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, метаболический синдром, инсулин

Для цитирования: Соколова Л. А., Иевская Е. В., Вавилова Т. В., Морошкин В. С. Клиническая оценка гемодинамических и метаболических нарушений, развивающихся при инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):294–302. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-294-302

Clinical evaluation of the insulin resistance syndrome in hypertensive patients with normal body weight

L. A. Sokolova¹, E. V. Ievskaia²,
T. V. Vavilova¹, V. S. Moroshkin¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-West State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Sokolova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: sokolova_la@almazovcentre.ru,
lasokolova@mail.ru.

Received 12 February 2017;
accepted 29 June 2017.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of insulin resistance on arterial hypertension and target organ damage in patients with normal body weight. **Design and methods.** The study involved 95 patients with arterial hypertension 1–2 degree (essential hypertension stage I–II) with normal body weight (body mass index 18,5–24,9 kg/m²) aged 30–50 years. The examination included fasting blood glucose, immunoreactive insulin, the index of insulin resistance — QUICKI factor, as well as lipids, serum uric acid and microalbuminuria. In addition, patients underwent ambulatory blood pressure monitoring, duplex scanning of neck vessels, echocardiography, endothelial function assessment. **Results.** The rate of insulin resistance-hyperinsulinaemia syndrome was 36 % in the studied group of hypertensive patients with normal body weight. Hypertensive patients with insulin resistance had higher average daily systolic blood pressure, higher rate and more severe target organ damage (left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, intima media thickness). Among metabolic disorders, dyslipidemia was predominant, in particular, hypertriglyceridemia, as well as increased total cholesterol and LDL-cholesterol, and decrease in HDL-cholesterol. **Conclusions.** Insulin resistance and hyperinsulinaemia syndrome is registered in 36 % of hypertensive patients with normal body weight. They are characterized by high rate of hypertension and more severe target organ damage, and metabolic disorders (mainly hypertriglyceridemia).

Key words: hypertension, insulin resistance, hyperinsulinaemia, metabolic syndrome, insulin

For citation: Sokolova LA, Ievskaia EV, Vavilova TV, Moroshkin VS. Clinical evaluation of the insulin resistance syndrome in hypertensive patients with normal body weight. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):294-302. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-294-302

Введение

Одним из наиболее распространенных, но менее изученных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, способствующих развитию множества гемодинамических и метаболических нарушений, является инсулинорезистентность (ИР).

Инсулинорезистентность — это первичное, селективное и специфичное нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (скелетными мышцами, жировой тканью и печенью) и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) [1].

Механизмы развития ИР-ГИ и развитие ассоциированных с ними кардиоваскулярных расстройств наиболее изучены при ожирении андроида типа, — «метаболическом синдроме» [2–4]. Установлено, что развивающаяся артериальная гипертензия (АГ) при метаболическом синдроме является следствием инсулинорезистентности — гиперинсулинемии. Однако причинно-следственные связи ИР и АГ могут быть и обратными, т.е. ИР-ГИ может развиваться у больных АГ даже с нормальной массой тела вторично, на фоне имеющихся гемодинамических изменений, способствуя дальнейшему прогрессированию метаболических расстройств. Частота регистрации ИР при АГ у больных с нормальной массой тела колеблется по данным разных авторов от 30 % до 40 % [5, 6]. Однако в целом оценка роли ИР-ГИ у больных АГ без сопутствующего ожирения в прогрессировании кардиоваскулярных расстройств остается неуточненной.

Цель исследования — изучить влияние ИР на характер течения артериальной гипертензии, ассоциированные метаболические расстройства и степень поражения органов-мишеней у больных с нормальной массой тела.

Материалы и методы

Обследовано 95 больных АГ 1–2-й степени (гипертонической болезнью I–II стадии) с нормальной массой тела, без значимой сопутствующей патологии, отобранных методом случайной выборки на амбулаторном приеме. Критерии включения: пациенты с АГ 1–2-й степени (ГБ I–II стадии), индекс массы тела (ИМТ) 18,5–24,9 кг/м², возраст 30–50 лет, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: ожирение/избыточная масса тела, ГБ III стадии, сахарный диабет, отказ от участия в исследовании. В программу обследования входило определение уровня глюкозы (G) венозной крови натощак и иммунореактивного ин-

сулина (I) с целью определения показателя ИР — величины коэффициента QUICKI. Коэффициент $QUICKI = 1/(\log(I)) + \log(18 \cdot G)$. При $QUICKI < 0,32$ диагностировали ИР. Всем пациентам определяли уровень холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) крови, уровень мочевины, кислоты. Для выявления изменений со стороны функции почек проводилось полуколичественное исследование микроальбуминурии (МАУ) в первой утренней порции мочи (30–300 мг/сут.). Кроме того, включенным в исследование пациентам, помимо офисного артериального давления (АД), проводили суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование сосудов шеи, с целью выявления структурных изменений крупных сосудов (сонных артерий), которые диагностировались по ультразвуковым данным толщины комплекса интима-медиа (КИМ > 0,9 мм) или по наличию атеросклеротической бляшки. Структурно-функциональные изменения сердца оценивались с помощью эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) в М-, В-режиме и доплеровских режимах в стандартных позициях по общепринятой методике Feigenbaum A. (1986). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux (1977). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) вычисляли по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировалась при значениях ИММЛЖ выше 110 г/м². Также анализировали эндотелиальную функцию посредством определения эндотелийзависимой вазодилатации при проведении пробы с реактивной гиперемией на аппарате Endo-PAT 2000 (ITAMAR, Израиль). За норму принимали значения показателя реактивной гиперемии (RHI) > 1,67. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы Statistica 6,0, Excel for Windows (Microsoft, США, 2000). Результаты исследования представлены в виде $M \pm SD$ (средняя величина изучаемого признака $\pm$ стандартное отклонение). Оценка статистической значимости различий групп осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. Учитывая невысокую степень АГ (АГ 1–2-й степени), у пациентов за 2 дня перед исследованием при тщательном контроле уровня АД и соблюдении рекомендаций по немедикаментозному лечению АГ отменяли проводимую терапию (как правило, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иАПФ). При необходимости назначали капотен 25 мг однократно.

Рисунок. Доля пациентов с инсулинорезистентностью в обследованной группе больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела

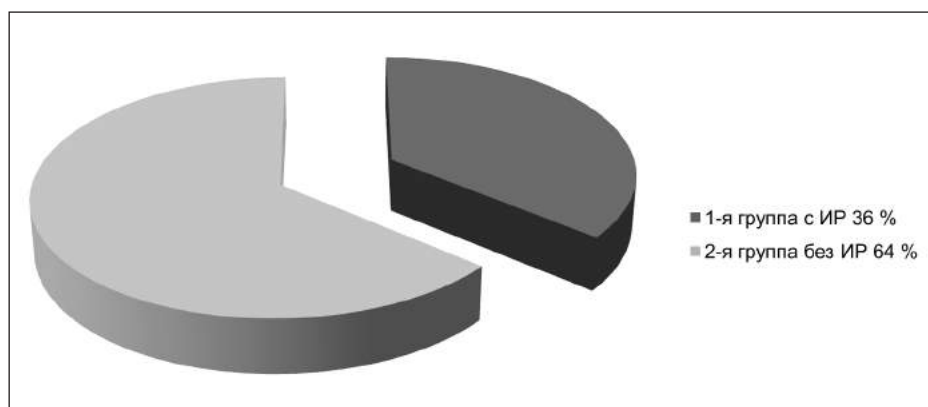


Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Возраст, годы	с ИР n = 34	без ИР n = 61	p
	41,3 ± 0,91	41,6 ± 0,68	
Пол (ж/м), n	15/19	32/29	p > 0,05
Давность АГ, годы	4,73 ± 0,33	5,08 ± 0,28	p > 0,05
САД, мм рт. ст.	145,2 ± 2,6	143,0 ± 1,3	p > 0,05
ДАД, мм рт. ст.	87,2 ± 1,0	88,9 ± 0,7	p > 0,05

Таблица 2

УРОВНИ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Показатели	M ± m		p
	с ИР (n = 34)	без ИР (n = 61)	
САДс, мм рт. ст.	152,4 ± 2,1	146,4 ± 1,9	p < 0,05*
САДсд, мм рт. ст.	155,1 ± 1,3	152,3 ± 1,9	p > 0,05
САДсн, мм рт. ст.	133,3 ± 1,0	135,8 ± 1,3	p > 0,05
ДАДс, мм рт. ст.	83,3 ± 1,6	86,5 ± 1,1	p > 0,05
ДАДсд, мм рт. ст.	92,6 ± 1,7	89,7 ± 1,9	p > 0,05
ДАДсн, мм рт. ст.	77,3 ± 1,9	74,5 ± 1,3	p > 0,05
ИБ АД днем, %	53,4 ± 12,3	56,7 ± 17,2	p > 0,05
ИБ АД ночью, %	46,3 ± 11,2	48,4 ± 15,9	p > 0,05
ИБ АД за сутки, % (blood pressure load)	58,5 ± 15,4	51,2 ± 10,7	p < 0,05*
Суточный ритм АД типа dipper, %	65	70	p > 0,05
Суточный ритм АД типа non-dipper, %	35	29	p < 0,05*

Примечание: в таблице представлено среднее арифметическое показателей в каждой из групп, величина t-критерия Стьюдента и соответствующая этому критерию величина p, характеризующая степень статистической значимости различий двух средних; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ АД — индекс времени артериального давления; * — значимость различий между исследуемыми группами пациентов.

Результаты

По показателю QUICKI исследуемые пациенты с АГ были разделены на 2 группы: 1-я группа — 34 человека с ИР, 2-я группа — 61 человек без ИР. Таким образом, частота регистрации ИР у обследуемых больных с АГ и нормальной массой тела составила 36 % (рис.). По возрастному составу, давности и степени АГ сравниваемые группы не отличались (табл. 1).

Уровни офисного АД в 1-й и во 2-й группах были сопоставимы: систолическое АД (САД) в 1-й группе составило $145,2 \pm 2,6$ мм рт. ст., во 2-й группе — $143,0 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$); уровень диастолического АД (ДАД) — $87,2 \pm 1,0$ и $88,9 \pm 0,7$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). При проведении СМАД установлено отсутствие значимых различий между анализируемыми показателями среднесуточных, средненочных САД, ДАД в обеих группах (табл. 2). Так, среднесуточное САД в 1-й группе составило $155,1 \pm 1,3$ мм рт. ст., во 2-й — $152,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), среднесуточное ДАД в 1-й группе — $92,6 \pm 1,7$ мм рт. ст., во 2-й группе — $89,7 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), средненочное САД в 1-й группе $133,3 \pm 1,0$ мм рт. ст., во 2-й группе — $135,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), средненочное ДАД в 1-й группе — $77,3 \pm 1,9$ мм рт. ст., во 2-й группе $74,5 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Однако показатель среднесуточного САД у пациентов с ИР (1-я группа) был выше, чем в группе сравнения, — у пациентов без ИР (2-я группа): $152,4 \pm 2,1$ и $146,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Эти различия, возможно, объяснялись тем, что индекс времени (ИВ) за сутки (blood pressure load) в 1-й группе был выше, чем во второй, и составил $58,5 \pm 15,4$ %, и $51,2 \pm 10,7$ % соответственно ($p < 0,05$). ИВ АД днем в 1-й группе $53,4 \pm 12,3$ %, во второй — $56,7 \pm 17,2$ % ($p > 0,05$). ИВ АД ночью в 1-й группе $46,3 \pm 11,2$ %, во второй — $48,4 \pm 15,9$ % ($p > 0,05$). Нормальное снижение АД в ночные часы (тип dipper) отмечалось у 22 человек (65 %) 1-й группы и у 43 человек (70 %) 2-й группы ($p > 0,05$). Изменения суточных ритмов АД по типу non-dipper отмечены у 12 человек (35 %) первой группы и у 18 человек (29 %) второй ($p < 0,05$). С более высокой степенью АГ были связаны более значимые изменения показателей ГЛЖ у пациентов с АГ, ассоциированной с ИР (табл. 3). Так, частота регистрации ГЛЖ, судя по индексу массы миокарда (ИММЛЖ) по ЭХО-КГ, в 1-й и 2-й группах была выявлена у 27 и 47 пациентов и составила 82 % и 77 % соответственно ($p < 0,05$). ИММЛЖ у пациентов 1-й группы был $124,0 \pm 1,70$ г/м², у больных 2-й группы — $120,59 \pm 1,23$ г/м² ($p < 0,05$).

При проведении исследуемым пациентам доплерографии сонных артерий установлена большая

частота регистрации и степень выраженности изменений показателя КИМ у пациентов 1-й группы. Так, проявление гиперплазии стенки сонных артерий (КИМ $> 0,9$ мм) отмечено у 21 человека (62 %) 1-й группы и 33 человек (55 %) 2-й группы ($p < 0,05$). Атеросклеротические бляшки выявлены у 8 человек (24 %) в 1-й группе и у 9 человек (15 %) во 2-й группе ($p < 0,05$).

Более выраженные изменения сосудистой стенки у исследуемых больных АГ с ИР были выявлены и при исследовании функции эндотелия. Наличие эндотелиальной дисфункции было установлено у 29 человек (85 %) из 1-й группы и 48 человек (78 %) — во 2-й группе ($p < 0,05$).

Одно из проявлений дисфункции эндотелия — микроальбуминурия встречалась у 19 (56 %) пациентов 1-й группы и у 20 (33 %) пациентов 2-й группы ($p < 0,05$).

При анализе метаболических нарушений у пациентов с АГ, ассоциированной с ИР, также были выявлены определенные особенности (табл. 4). Прежде всего, они касались нарушений углеводного обмена. Так, уровень глюкозы крови (G) натощак в 1-й группе составил $5,4 \pm 0,06$ ммоль/л, во 2-й группе — $5,19 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$), постпрандиальный показатель G в 1-й группе $7,58 \pm 0,23$ ммоль/л, во 2-й — $6,5 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,001$). Соответственно более высоким был показатель иммунореактивного инсулина у пациентов 1-й группы, составивший $15,88 \pm 0,30$ мкЕ/мл, во 2-й — $9,06 \pm 0,35$ мкЕ/мл ($p < 0,001$). Нарушение теста на толерантность к глюкозе отмечено в 44 % (15 человек) случаев у больных 1-й группы и в 27 % (17 человек) случаев — у больных АГ 2-й группы ($p < 0,05$). Нарушения липидного спектра сыворотки крови касались, прежде всего, частоты выявления этих изменений. Наиболее часто в группе пациентов с ИР встречалась гипертриглицеридемия (ГТГ) у 29 больных (85 %); в группе больных без ИР этот вариант дислипидемии отмечен в 67 % случаев ($p < 0,001$). Число пациентов с гиперхолестеринемией в 1-й группе составило 25 человек (73,5 %), во 2-й — 40 человек (65 %), ($p < 0,05$). Повышенный уровень ЛПНП отмечен у 30 лиц 1-й группы (88 %) и у 50 (81 %) — 2-й ($p < 0,05$). Снижение ЛПВП было выявлено во 2-й группе у двух больных (3,27 %). Однако средние значения показателей уровня ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ в обеих группах были сопоставимы, — их различия не достигали степени статистической значимости. Уровень ХС в 1-й группе составил $5,63 \pm 0,11$ ммоль/л, во 2-й группе — $5,51 \pm 0,07$ ммоль/л ($p > 0,05$); ЛПНП $3,9 \pm 0,1$ и $3,6 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Уровень ЛПВП в 1-й группе $1,32 \pm 0,006$ ммоль/л,

Таблица 3

**ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ И СТЕПЕНЬ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Частота регистрации ГЛЖ, %	с ИР (1-я группа)	без ИР (2-я группа)	p
	82	77	
ИММЛЖ, г/м ²	124,0 ± 1,70	120,59 ± 1,23	p < 0,05

Примечание: в таблице представлено среднее арифметическое показателей в каждой из групп, величина t-критерия Стьюдента и соответствующая этому критерию величина p, характеризующая степень статистической значимости различий двух средних; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 4

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатели	M ± m		p
	с ИР (n = 34)	без ИР (n = 61)	
Глюкоза, ммоль/л	5,4 ± 0,06	5,19 ± 0,05	p < 0,05*
Инсулин, мкЕ/мл	15,88 ± 0,3	9,06 ± 0,35	p < 0,001*
Холестерин, ммоль/л	5,63 ± 0,21	5,51 ± 0,13	p > 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,32 ± 0,23	1,24 ± 0,27	p > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,15	3,6 ± 0,17	p > 0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,23 ± 0,15	2,01 ± 0,23	p > 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	357 ± 24	335 ± 21	p > 0,05

Примечание: в таблице представлено среднее арифметическое показателей в каждой из групп, величина t-критерия Стьюдента и соответствующая этому критерию величина p, характеризующая степень статистической значимости различий двух средних. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — значимость различий между исследуемыми группами пациентов.

во 2-й группе — $1,24 \pm 0,01$ ммоль/л ($p > 0,05$), уровень ТГ — $2,23 \pm 0,07$ и $2,01 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Значимых изменений пуринового обмена в обеих группах исследуемых пациентов отмечено не было. Уровень мочевой кислоты в 1-й группе составил 357 ± 24 мкмоль/л, во 2-й — 335 ± 21 мкмоль/л ($p > 0,05$).

Обсуждение

Синдром ИР-ГИ обычно рассматривают в ассоциации с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом. Однако в настоящее время установлено, что ИР — распространенный **симптомо-комплекс** в клинической практике, и по данным ряда авторов [7–10] он встречается у 20–25 % практически здоровых лиц без ожирения. Так, в крупном популяционном исследовании Bruneck [6] было выявлено, что ИР встречается у 58 % больных АГ

как с нормальной, так и с избыточной массой тела. В нашем исследовании у пациентов с АГ и нормальной массой тела синдром ИР отмечен в 36 % случаев. Предполагается, что у больных с нормальной массой тела в основе ИР лежит нарушение неокислительного пути потребления глюкозы, управляемого инсулином, и местом этого нарушения являются, главным образом, скелетные мышцы [11–13]. Установлено, что чувствительность периферических тканей к инсулину тесно связана с генетически обусловленными особенностями морфологии скелетной мускулатуры. При АГ в скелетных мышцах существенно уменьшено число медленно сокращающихся мышечных волокон, что приводит к значительному обеднению сосудистого русла, ведущему к сокращению объемного кровотока, повышению общего периферического сопротивления, увеличению пути диффузии глюкозы к клеткам, то есть в этих случаях ИР развивается

вторично по отношению к АГ. Однако, по данным ряда авторов, ИР имеет основополагающее значение в формировании АГ, которая зачастую является ее первым клиническим проявлением. Основными механизмами, приводящими к повышению АД при ИР-ГИ, являются гиперволемиа, обусловленная повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах почек и вызывающая повышение сердечного выброса, а также активация симпатической нервной системы, вызывающая рост сердечного выброса и приводящая к спазму периферических сосудов и повышению общего периферического сопротивления сосудов [14, 15]. Таким образом, патогенетические механизмы АГ и ИР-ГИ тесно взаимосвязаны и, как правило, усиливают друг друга [16]. Полученные нами данные о более значимом повышении среднесуточного АД у больных АГ с ИР-ГИ, по-видимому, объясняются этим фактором. Усиленным гипертензивным влиянием объяснимы и результаты сравнительного анализа степени поражения органов-мишеней у включенных в исследование пациентов с АГ и ИР. Нами отмечена большая распространенность — частота и степень ГЛЖ у пациентов этой группы.

При анализе изменений сосудистой стенки по данным доплерографии сонной артерии у пациентов с АГ и ИР была выявлена большая частота проявлений гиперплазии сосудов — утолщения КИМ ($> 0,9$ мм). Эти изменения могут быть связаны с развивающейся при ИР дисфункцией эндотелия, — субклиническим ранним маркером атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Установлено, что следствием ДЭ является нарушение синтеза оксида азота — мощного вазодилатора, основного продукта синтеза сосудистого эндотелия как эндокринного органа сердечно-сосудистой системы [17]. Помимо снижения секреции таких мощных вазодилаторов, как простациклин и оксид азота, в условиях ИР-ГИ под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ — эндотелина, тромбксана А₂ и снижение секреции таких мощных вазодилаторов, как простациклин и оксид азота, что приводит к повышению тонуса сосудов и замедлению вазодилатации [18, 19], — то есть развивается дисфункция эндотелия.

В нашем исследовании отмечена большая частота регистрации ДЭ у пациентов с АГ, ассоциированной с ИР-ГИ, по сравнению с контрольной группой: у 29 человек в группе с ИР (85 %) и 48 человек в группе без ИР (78 %) соответственно ($p < 0,05$). Одним из проявлений ДЭ является МАУ — ранний показатель нарушения функции почек вследствие развивающейся ангиопатии. У обследованных нами

пациентов с АГ и нормальной массой тела при наличии ИР МАУ была отмечена значительно чаще, чем в группе сравнения, — у пациентов с АГ без ИР.

Помимо АГ и других гемодинамических нарушений, ИР-ГИ способствует развитию комплекса метаболических расстройств — нарушений углеводного, липидного, пуринового и других видов обмена.

Установлено, что синдром ИР-ГИ является одним из основных факторов, ведущих к развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью. Сам по себе метод определения ИР с помощью коэффициента QUICKI основан на выявлении лиц с нарушениями углеводного обмена. У исследованных нами больных АГ с ИР отмечены повышенные уровни глюкозы, определяемой натощак и при проведении теста на толерантность к глюкозе, а также более высокие уровни иммунореактивного инсулина. Следует заметить, что само по себе повышение абсолютных величин этих показателей еще не свидетельствует о развитии синдрома ИР. Коэффициент QUICKI учитывает изменения оптимального соотношения глюкоза/инсулин, при нарушении которого развивается ИР.

Помимо нарушений углеводного обмена, ИР-ГИ закономерно ведет к развитию атерогенных дислипидемий, в частности, к гипертриглицеридемии, повышению концентрации холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижению ЛПВП. В работе нами отмечена большая частота регистрации дислипидемий в группе пациентов с ИР [20]. В наибольшей степени это касалось количества больных с гипертриглицеридемией, где отличие между группами достигало более высокой степени значимости. Эти изменения развиваются в связи с тем, что инсулину присущи специфические влияния на синтез и транспорт липидов, находящиеся под влиянием инсулина. При ИР-ГИ происходит увеличение концентрации в крови свободных жирных кислот, являющихся наиболее важными предшественниками синтеза триглицеридов, что приводит к развитию типичной для ИР гиперлипидемии — гипертриглицеридемии.

Таким образом, синдром ИР-ГИ играет существенную роль в патогенезе дислипидемий, которые являются доказанными факторами риска ишемической болезни сердца и других атеросклеротических заболеваний.

Выводы

1. Частота регистрации ИР у исследуемых пациентов с АГ и нормальной массой тела составила 36 %.

2. По данным СМАД степень АГ в группе пациентов с ИР была значимо выше по сравнению с группой больных АГ без ИР.

3. Ремоделирование миокарда по типу концентрической ГЛЖ у больных АГ и ИР отмечалось в 1,5 раза чаще, чем в группе пациентов без ИР.

4. Распространенными изменениями со стороны артериальных сосудов и почек у больных АГ с нормальной массой тела и ИР были ДЭ и МАУ: они встречались в 85 % и 56 % случаев, что существенно превышало величину этих показателей у пациентов с АГ без ИР (78 % и 33 % соответственно).

5. Наиболее выраженные метаболические расстройства у больных АГ с нормальной массой тела и ИР касались углеводного обмена. Нарушение теста на толерантность к глюкозе выявлены у 44 % пациентов этой группы и у 27 % у пациентов с АГ без ИР.

6. Изменение липидного профиля в виде гипертриглицеридемии отмечалось у пациентов с АГ и ИР в 85 % случаев, что существенно превышало частоту выявления ГТГ у пациентов с АГ без ИР — 67 %.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Moller D, Flier J. Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991;325(13): 938–48.
- Nestler JE. Assessment of insulin resistance. *Sci. Med*. 1994;1:58–67.
- Алмазов В. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И., Жукова А. В. Синдром инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 1997;3(1):7–17. [Almazov AV., Blagodosklonnaya Ya. V., Shlyakhto EV., Krasilnikova EI., Zhukova AV. Insulin resistance syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 1997;3(1):7–17. In Russian].
- Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. Кардиология. 1998; 6:71–81. [Zimin Yu. V. Origin, diagnostic concept, and clinical value of the syndrome of insulin resistance or metabolic syndrome X. Kardiologiya. 1998;6:71–81. In Russian].
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med*. 1987;317(6):350–357.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643–1649.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607.
- Matsushita M, Tsuchiya N, Nakayama T, Ohashi J, Shibue T, Shiota M et al. Allele typing of human TNFA 5'-flanking region using polymerase chain reaction-preferential homoduplex formation assay (PCR-PHFA): linkage disequilibrium with HLA class I and class II genes in Japanese. *Tissue Antigens*. 1999;54(5):478–484.
- Rasmussen H, Zawalick KC., Ganesan S, Calle R, Zawalich WS. Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care*. 1990;13:655–666.
- Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A et al. HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese subjects without diabetes or obesity: The KOBE Study. *J Epidemiology*. 2015; 25(6): 407–414.
- Шестакова М. В., Брескина О. Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Consilium medicum*. 2002;10:523–527. [Shestakova MV, Breskina OY. Insulin resistance: pathophysiology, clinical manifestations, treatment approaches. *Consilium medicum*. 2002;10:523–527. In Russian].
- Capaldo B, Lembo G, Napoli R, Rendina V, Albano G, Saccà L et al. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism*. 1991;40(12):1320–1322.
- Nataly A, Santoro D, Palombo C, Cerri M, Ghione S, Ferrannini E. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension*. 1991;17(2):170–178.
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):14–33.
- Woerdeman J, Meijer RI, Eringa EC, Hoekstra T, Smulders YM., Serné EH. Insulin sensitivity determines effects of insulin and meal ingestion on systemic vascular resistance in healthy subjects. *Microcirculation*. 2016; 23(1):62–8.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: an expanded definition. *Annual review of Medicine*. 1993;44(1):121–131.
- Ferrari P, Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens*. 1990;8(6):491–500.
- Juhlin-Dannfeld A, Frisk-Holmberg F, Karlsson J, Tesch P. Central and peripheral circulation in relation to muscle fiber composition in normo- and hypertensive man. *Clin Sci*. 1979;56(4):335–340.
- Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiol*. 1997; 20(11 Suppl 2): II-11–17.
- Ievskaia E, Sokolova L, Vavilova T, Savinova E. Effects of insulin resistance at lipid profile in Hypertensive patients with normal and overweight. *Anitschkow Days Symposium of the International Atherosclerosis Society June 2–4, 2016*; 229.

Информация об авторах

Соколова Людмила Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии Института сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иевская Екатерина Владимировна — аспирант кафедры факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, врач-терапевт консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морошкин Виктор Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный меди-

цинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» [Мин-здрава](#) России.

Author information

Lyudmila A. Sokolova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Scientific Laboratory of Preventive Cardiology, Institute of Heart and Blood Vessels, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina V. Ievskaia, MD, Department of Internal Diseases, I. I. Mechnikov North-West State Medical University; Physician, Out-patient Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Viktor S. Moroshkin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Ultrasonic Methods, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.24-008.444-056.527-053.6

Синдром обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением: фокус на когнитивное функционирование

Н. А. Лисовская¹, Е. А. Дубинина^{2,3},
Т. Д. Антонова², Л. С. Коростовцева¹,
Ю. В. Свиричев^{1,4}, Г. И. Образцова¹,
А. Н. Алёхин²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лисовская Нина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-68-10
E-mail: ninanikolskaja@gmail.com

Статья поступила в редакцию
29.06.17 и принята к печати 19.07.17.

Резюме

Актуальность. Наличие избыточной массы тела и ожирения у детей сопряжено с широким спектром коморбидной патологии. Роль избытка массы тела в формировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнений, однако данные о влиянии избытка массы тела на нейрокогнитивное функционирование неоднозначны. При анализе патогенетических механизмов нейрокогнитивных нарушений у детей с избыточной массой тела в качестве опосредующего звена можно предположить наличие нарушений дыхания во сне обструктивного характера. **Цель исследования** — определить взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и когнитивных функций у детей с избыточной массой тела и ожирением. **Методы.** Было обследовано 39 подростков (из них 26 мальчиков) в возрасте от 12 до 18 лет с избыточной массой тела (17 чел.) и ожирением (22 чел.). Оценивались антропометрические характеристики, нейрокогнитивные функции, респираторный статус с помощью кардиореспираторного мониторинга и основные показатели углеводного и липидного обмена. Также оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ) как значимого маркера риска ССЗ. **Результаты.** В исследуемой группе более чем у половины пациентов были зарегистрированы нарушения дыхания во сне обструктивного характера. Дети с СОАС имеют склонность к более высоким уровням сыровоточного холестерина, триглицеридов, глюкозы. Отклонения основных респираторных показателей у подростков были связаны со снижением объема кратковременной слухоречевой памяти и темпа мыслительных процессов, при этом различия по нейрокогнитивным показателям между подростками с СОАС и без нарушений дыхания во сне были более выражены в младшей возрастной группе (12–14 лет). **Выводы.** Таким образом, в исследовании показано, что обструктивные нарушения ды-

хания во сне у детей с избыточной массой тела и ожирением ассоциированы с развитием некоторых нейрокогнитивных нарушений.

Ключевые слова: подростки, ожирение, избыточная масса тела, синдром обструктивного апноэ, нарушения дыхания во сне, когнитивные дисфункции, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Для цитирования: Лисовская Н. А., Дубинина Е. А., Антонова Т. Д., Коростовцева Л. С., Свирыев Ю. В., Образцова Г. И., Алёхин А. Н. Синдром обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением: фокус на когнитивное функционирование. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):303–312. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-303-312

Obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese adolescents: focus on cognitive functioning

N. A. Lisovskaya¹, E. A. Dubinina^{2,3},
T. D. Antonova², L. S. Korostovtseva¹,
Y. V. Sviryaev^{1,4}, G. I. Obraztsova¹,
A. N. Alekhin²

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia,
St Petersburg, Russia

³ Bekhterev Psychoneurological Research Institute,
St Petersburg, Russia

⁴ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology
and Biochemistry Russian Academy of Science,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nina A. Lisovskaya,
Almazov National Medical
Research Centre
2 Akkuratov str., St Petersburg,
Russia, 197341.
Phone: +7(812)702-68-10
E-mail: ninanikolskaja@gmail.com

Received 29 June 2017;
accepted 19 July 2017.

Abstract

Background. Overweight and obesity in children are accompanied by a wide range of comorbidities. The role of overweight in the formation of cardiovascular diseases is unquestionable, however, the impact of overweight on cognitive functioning is less obvious. Obstructive sleep apnea is a potential factor which affects neurocognitive impairment in overweight children. **Objective.** To assess the relationship between obstructive sleep apnea syndrome (OSA) and cognitive functions in obese and overweight adolescents. **Methods.** We examined 39 adolescents (26 boys) aged 12–18 years old. Among them 17 persons were overweight, and 22 children were obese. We assessed anthropometric parameters, cognitive functions, respiratory status (cardiorespiratory monitoring) and the main indices of carbohydrate and lipid metabolism. C-reactive protein level as a cardiovascular risk marker was evaluated. **Results.** More than half patients were found to have sleep-disordered breathing. The adolescents with OSA had higher levels of serum cholesterol, triglycerides and glucose. Abnormalities in main respiratory indices correlated with decreased volume of short-term auditory memory and slower reasoning process. At the same time the difference in neurocognitive characteristics between adolescents with and without OSA was more prominent in the younger age group (12–14 years old). **Conclusions.** Thus, our study has shown that obstructive sleep-disordered breathing in overweight/obese adolescents is a risk factor for some neurocognitive problems.

Key words: adolescents, obesity, overweight, obstructive sleep apnea syndrome, sleep-disordered breathing, cognitive dysfunctions, cardiovascular risk factors

For citation: Lisovskaya NA, Dubinina EA, Antonova TD, Korostovtseva LS, Sviryaev YV, Obraztsova GI, Alekhin AN. Obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese adolescents: focus on cognitive functioning. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):303–312. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-303-312

Введение

Когнитивные расстройства представляют одну из основных проблем неврологии и психиатрии и наблюдаются не менее чем у 20 % детей и подростков [1]. В связи с этим поиск факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на психическое развитие детей, их своевременное распознавание и устранение являются важными задачами современной педиатрии [2].

Влияние синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС) на нейрокогнитивные функции изучается достаточно давно и хорошо исследовано на взрослых пациентах. В одном из масштабных исследований на эту тему Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES), проведенном в 2011 году, обнаружена связь выраженности гипоксемии (десатурации) с ухудшением внимания, скорости переработки информации и некоторых характеристик интеллекта [3]. СОАС является частой проблемой не только взрослых пациентов. По данным литературного обзора (с анализом 350 статей), распространенность СОАС у детей колеблется от 0 до 5,7 % [4]. Существуют многочисленные параллели между нарушениями дыхания во сне у взрослых и детей, однако диагноз СОАС у детей сложнее в постановке и является более серьезным с точки зрения последствий для физического и психического развития [5].

Связь СОАС у детей с различными нейрокогнитивными функциями подтверждается многими исследованиями [6–10], причем отмечается, что на долгосрочный результат оказывают влияние множество факторов, среди которых тяжесть и продолжительность болезни, возраст ребенка, интеллектуальный уровень до развития заболевания, социально-экономический статус семьи и эффективность лечения [2]. Наиболее часто встречаются указания на ухудшение исполнительных функций [11–14], в меньшей степени исследованы память, внимание [9], интеллект [10], данные по которым не столь однозначны. Существует также ряд работ, не выявляющих нейрокогнитивной дисфункции у детей с СОАС по сравнению с контрольной группой [15, 16]. Данные о влиянии первичного храпа на нейрокогнитивные функции у детей тоже крайне противоречивы [9, 11].

Нейрокогнитивные нарушения при СОАС у детей значимы сами по себе, но также являются предиктором невротических и поведенческих расстройств во взрослом состоянии. В то же время, по мнению большинства авторов, эти нарушения при своевременном лечении носят обратимый характер [17, 18], что делает особенно важной раннюю диагностику СОАС у детей.

Особого диагностического внимания требуют дети с избыточной массой тела и ожирением. Литературные данные о влиянии ожирения на когнитивное функционирование очень противоречивы, ряд исследователей отвергают влияние избытка массы на когнитивные нарушения у детей [19, 20]. С учетом высокой распространенности СОАС в группе детей с избыточной массой тела и ожирением [21] в качестве опосредующего патогенетического звена в нарушении когнитивных функций можно предположить роль СОАС [2, 22]. В то же время распространенность и характер проявления нейрокогнитивных нарушений у таких детей изучены недостаточно.

Таким образом, целью исследования явилось определение взаимосвязи СОАС и нейрокогнитивных функций у подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы

Одномоментное исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) в рамках проекта мониторинга состояния здоровья детей с избыточной массой тела и ожирением. Дети приглашались в сомнологическую лабораторию для проведения комплексного клинико-лабораторного и психологического обследования. У всех участников (и у родителей детей в возрасте до 14 лет) получено информированное согласие на проведение обследования.

Критерием включения явился повышенный индекс массы тела (ИМТ), соответствующий значениям пятого (85–97 % — избыточная масса тела) и шестого (более 97 % — ожирение) центильных коридоров для соответствующего пола и возраста, а также экзогенно-конституциональный характер избыточной массы или ожирения по заключению эндокринолога [23].

Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания в стадии обострения, заболевания нервной системы, ассоциированные с когнитивными нарушениями, ЛОР-патология, способствующая развитию вторичных форм СОАС, семейные формы гиперхолестеринемий, сахарный диабет, вторичные формы ожирения.

Всего углубленное обследование прошли 39 подростков (из них 26 мальчиков) в возрасте от 12 до 18 лет (15 человек в возрасте 12–14 лет — младшая возрастная группа, 24 человек в возрасте 15–18 лет — старшая возрастная группа; средний возраст $15,1 \pm 0,33$ года).

У обследованных подростков индекс массы тела (ИМТ) варьировал в пределах от 22,1 до 42,0 кг/м²; у 17 (43,6 %) подростков отмечалась избыточная масса тела, у 22 (56,4 %) подростков — ожирение. Половые ($\chi^2 = 0,83$; $p = 0,36$) различия между выделенными подгруппами отсутствуют. В младшей возрастной группе чаще представлено ожирение (80 % против 41,7 %; $p = 0,02$).

Программа исследования была ориентирована на оценку состояния основных антропометрических показателей, нейрокогнитивных нарушений, респираторного статуса и основных показателей углеводного и липидного обмена. Также оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ) как значимого маркера риска ССЗ у детей и подростков.

Для оценки степени выраженности и характера ожирения проводилось физикальное обследование, включавшее измерение массы тела с помощью напольных механических весов с точностью до 100 г и роста с помощью ростомера с точностью до 1 см, а также окружностей шеи (ОШ), талии (ОТ), бедер (ОБ) с помощью сантиметровой ленты с регулируемым натяжением в положении стоя. Определение ОТ проводилось в конце выдоха на уровне середины расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем боковых ребер. Расчет ИМТ осуществлялся по формуле Кеттле-2. Степень отклонения от средненормативных популяционных показателей определялась по центильным таблицам [24].

Забор крови для лабораторных исследований осуществлялся из вены локтевого сгиба после 12 часов голодания, в пластиковые пробирки VACUETTE с системой ACD/CPDA с последующим центрифугированием полученных образцов с дальнейшим определением глюкозы натощак, СБР, липидного профиля (общий холестерин, липопротеины высокой плотности, триглицериды) и креатинина сыворотки. Данные показатели были выбраны как значимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте [26]. Лабораторные методы были строго стандартизированы и выполнены с использованием одинаковых наборов реактивов на одинаковом оборудовании («Abbot Architect c8000», США). Для оценки лабораторных данных использовались нормативы, представленные в Российских рекомендациях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте [25].

Для оценки респираторного статуса всем детям выполнено кардиореспираторное мониторирование аппаратами «Кардиотехника-04» (ЗАО «Ин-

карт», Россия). Осуществлялась одномоментная регистрация 12-канальной электрокардиограммы, пульсоксиметрии, пневмограммы, спирограммы, храпа и двигательной активности пациента с целью определения наличия, вида и степени тяжести нарушений дыхания. Полуавтоматический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения KTRresult. При анализе оценивались эпизоды апноэ — эпизоды снижения амплитуды ороназального потока на 90 % и менее, по времени занимающих два дыхательных цикла и более. Также учитывались эпизоды гипопноэ — уменьшение ороназального потока воздуха и/или торакоабдоминальных движений не менее чем на 30 %, сопровождающееся снижением насыщения крови кислородом на 3 % и более. Дифференциация центральных и обструктивных эпизодов апноэ/гипопноэ осуществлялась на основании наличия респираторных усилий по записи пневмограммы. В дальнейшем производился расчет индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) — суммарное количество апноэ и гипопноэ, зарегистрированных за час сна. Помимо ИАГ, при анализе учитывался индекс десатураций (число эпизодов десатурации на 3 и менее процента за час сна) [26]. В мировой литературе нет единого взгляда на критерии для постановки диагноза СОАС у детей. Считается, что у детей старше 12–13 лет с этой целью возможно использование нормативов для взрослых и диагностирование СОАС при ИАГ более 5 эпизодов в час сна [9, 26, 27]. В настоящем исследовании критериями для постановки диагноза СОАС явилось наличие респираторных нарушений (ИАГ более 5 эпизодов в час сна) и клинических признаков СОАС, таких как дневная сонливость, признаки гиперактивности и дефицита внимания, снижение школьной успеваемости, артериальная гипертензия, нарушения роста и энурез [5, 28]. Градация по степеням тяжести СОАС осуществлялась на основании ИАГ: СОАС легкой степени (ИАГ 5–14,9 эпизодов в час сна), средне-тяжелой степени (ИАГ 16–29,9 эпизодов в час сна) и тяжелой степени (ИАГ ≥ 30 эпизодов в час сна).

Когнитивные функции оценивались с использованием следующих методов и методик:

- Структурированное интервью для косвенной оценки когнитивного функционирования на основании жалоб на умственную утомляемость, трудности сосредоточения на уроках, трудности запоминания нового материала, низкую школьную успеваемость.

- Тест связи чисел (Trail Making Test) (формы А и В) для оценки внимания и зрительно-моторной координации. Оцениваемые параметры — время выполнения каждой из форм, количество ошибок.

▪ Субтест теста интеллекта Векслера «Шифровка» (кодирование цифр по образцу за ограниченный интервал времени) для оценки внимания и зрительно-моторной координации. Оцениваемые параметры: количество правильно зашифрованных цифр.

▪ Сокращенный тест зрительной ретенции Бентона (воспроизведение пяти абстрактных фигур по памяти) для оценки кратковременной зрительной памяти. Оцениваемые параметры: количество правильно воспроизведенных фигур.

▪ Субтест теста интеллекта Векслера «Повторение цифровых рядов» (запоминание цифровых рядов в прямом и обратном порядке) для оценки кратковременной и оперативной слухоречевой памяти. Оцениваемые параметры: количество правильно воспроизведенных цифр в прямом порядке и в обратном порядке, разница в количестве правильно воспроизведенных цифр в прямом и обратном порядке.

▪ Методика «Исключение лишнего» для оценки способности к обобщению как характеристики мышления. Оцениваемые параметры: количество ошибок, время выполнения.

При описании характеристик обследованных пациентов все дети условно разделялись на две возрастные группы — младшую (12–14 лет) и старшую (15–18 лет), в связи с наличием возрастных отличий, отражающих когнитивное развитие и анатомо-физиологические особенности [24].

При анализе данных использовались следующие **математико-статистические методы**: стандартные

описательные статистики (частоты, среднее, стандартная ошибка среднего, медиана, минимум, максимум), критерий Колмогорова–Смирнова для оценки нормальности распределения значений показателей, непараметрический U-критерий Манна–Уитни для сравнения количественных показателей в подгруппах, критерии Хи-квадрат и точный критерий Фишера для оценки сопряженности качественных признаков. При анализе взаимосвязей применялись коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а также парциальные корреляции (для контроля влияния потенциально значимых факторов на анализируемые взаимосвязи). Математико-статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0.

Результаты

Респираторные характеристики подростков с избыточной массой тела и ожирением

Среди обследованных подростков у 23 человек (59,0 %) ИАГ оказался более или равным 5 в час, причем легкая степень СОАС (ИАГ от 5 до 14,9 эпизодов в час сна) была диагностирована у 20 подростков (51,3 %), средняя степень (ИАГ от 15 до 29,9 эпизодов в час сна) — у 2 подростков (5,1 %), тяжелая степень (ИАГ = 30 эпизодов в час сна) — у одного (2,6 %). У всех детей в нарушениях дыхания во сне (НДС) значительно преобладал обструктивный компонент, в связи с чем у детей с ИАГ более 5 эпизодов в час при наличии клинических жалоб был диагностирован СОАС. Доля центральных апноэ в среднем составила 11 %. Респираторные

Таблица 1

РЕСПИРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Респираторные параметры	Подростки с избыточной массой тела	Подростки с ожирением	p
ИАГ, событий/час	5,8 ± 1,0	8,4 ± 1,7	0,22
ИД, событий/час	2,3 ± 1,0	5,7 ± 1,5	0,09
Минимальный уровень сатурации O ₂ , %	88,8 ± 1,5	86,6 ± 1,2	0,25
Средний уровень сатурации O ₂ , %	96,5 ± 0,2	95,7 ± 0,3	0,04
Средний минимальный уровень сатурации O ₂ в эпизодах десатурации, %	93,9 ± 0,7	89,1 ± 4,0	0,30
Доля НДС с брадикардией, %	26,8 ± 3,9	28,5 ± 3,3	0,74
Доля НДС с гипоксемией, %	14,3 ± 3,8	33,0 ± 5,5	0,01
Доля НДС с храпом, %	54,9 ± 9,9	48,1 ± 7,9	0,59
Максимальная длительность апноэ, с	16,7 ± 1,4	20,1 ± 2,9	0,31
Доля апноэ и гипопноэ от общей продолжительности сна, %	1,3 ± 0,3	2,6 ± 0,9	0,21

Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; ИД — индекс десатураций; НДС — нарушения дыхания во время сна.

характеристики обследованных подростков с избыточной массой тела и ожирением представлены в таблице 1. Как следует из представленных данных, подростки с ожирением не отличались от подростков с избыточной массой тела по ИАГ, однако у них регистрировались более низкий средний уровень насыщения крови кислородом в течение ночи и более высокая доля нарушения дыхания во сне, ассоциированных с гипоксемией.

Антропометрические и клиничко-лабораторные характеристики подростков

Результаты оценки антропометрических характеристик и лабораторных показателей у обследованных подростков представлены в таблицах 2 и 3.

Как следует из представленных данных, для подростков с СОАС в значительно большей мере, чем для подростков с нормативным ИАГ, характерны увеличенная ОШ, абдоминальное ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена.

Когнитивные характеристики подростков

Анализ самоотчетов о косвенных признаках нарушения когнитивного функционирования показал, что подростки с СОАС значимо чаще предъявляют жалобы на трудности сосредоточения, проблемы с памятью, а также в целом чаще имеют неудовлетворительную успеваемость (по-видимому, частично обусловленную когнитивными нарушениями) (табл. 4).

В дальнейшем анализ результатов экспериментально-психологической оценки был проведен отдельно для подростков младшей и старшей групп. Подростки младшей возрастной группы с СОАС хуже справляются с некоторыми заданиями, чем подростки с нормативным ИАГ. В наибольшей степени у подростков с СОАС в возрасте 12–14 лет страдают слухоречевая память, переключаемость и распределение внимания, а также мышление (табл. 5).

Таблица 2

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОДРОСТКОВ

Параметры	ИАГ < 5 эпизодов/час (n = 16)	ИАГ ≥ 5 эпизодов/час (n = 23)	p
Ожирение, n (%)	10 (63)	12 (52)	0,52
Отклонение от половозрастной нормы ОТ (6–7-й центильный коридор), n (%)	4 (25)	11 (48)	0,19
Отклонение от половозрастной нормы (6–7-й центильный коридор) ОШ, n (%)	3 (19)	20 (87)	0,001
Отклонение от половозрастной нормы (6–7-й центильный коридор) ОБ, n (%)	3 (19)	7 (30)	0,48
Отклонение от нормы показателя ОТ/ОБ, n (%)	0	8 (35)	0,01

Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; ОТ — окружность талии; ОШ — окружность шеи; ОБ — окружность бедер.

Таблица 3

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОДРОСТКОВ (M ± m)

Параметры	ИАГ < 5 эпизодов/час (n = 16)	ИАГ ≥ 5 эпизодов/час (n = 23)	p
ОХС, ммоль/л	4,0 ± 0,12	4,9 ± 0,12	0,001
ТГ, ммоль/л	0,7 ± 0,03	1,3 ± 0,07	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,04	1,1 ± 0,03	0,40
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,22	5,3 ± 0,16	0,04
СРБ, ммоль/л	0,7 ± 0,07	0,9 ± 0,08	0,10

Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 4

ЖАЛОБЫ НА КОГНИТИВНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ У ПОДРОСТКОВ

Параметры самоотчета	ИАГ < 5 эпизодов/час (n = 16)	ИАГ ≥ 5 эпизодов/час (n = 23)	p
Повышенная умственная утомляемость, n (%)	1 (6)	7 (30)	0,11
Трудности сосредоточения на уроках, n (%)	2 (12)	12 (52)	0,01
Трудности запоминания нового материала, n (%)	3 (19)	14 (61)	0,01
Низкая школьная успеваемость, n (%)	0	13 (57)	0,001

Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

Таблица 5

КОГНИТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДРОСТКОВ 12–14 ЛЕТ (МЕ [MIN; MAX])

Методики	Параметры	ИАГ < 5 эпизодов/час (n = 5)	ИАГ ≥ 5 эпизодов/час (n = 10)	p
Тест связи чисел	Время выполнения формы А, с	32 [24; 59]	45 [27; 75]	0,12
	Время выполнения формы В, с	43 [34; 45]	86 [40; 200]	0,008
«Шифровка»	Количество зашифрованных цифр	77 [43; 93]	60 [38; 84]	0,08
Тест зрительной ретенции Бентона	Количество правильно воспроизведенных фигур	2,5 [2; 3]	2 [0; 5]	0,73
«Повторение цифровых рядов»	Количество правильно воспроизведенных цифр в прямом порядке	7,5 [6; 9]	5 [4; 6]	0,005
	Количество правильно воспроизведенных цифр в обратном порядке	5,5 [2; 6]	3 [2; 4]	0,11
	Разница в количестве правильно воспроизведенных цифр в прямом и обратном порядке	2 [1; 3]	1 [1; 3]	0,18
«Исключение лишнего»	Количество ошибок	1 [0; 5]	6 [3; 9]	0,02
	Время выполнения, с	110 [98; 194]	189 [135; 300]	0,02

Подростки 15–18 лет с СОАС отличались от сверстников с нормативным ИАГ только меньшим количеством закодированных цифр в задании «Шифровка» (81 [50; 91] против 86 [67; 100] $p = 0,04$), что свидетельствует о преимущественном влиянии у них СОАС на зрительно-моторную координацию и характеристики внимания.

По результатам корреляционного анализа с использованием парциальных корреляций с поправкой на возраст, наличие АГ и абдоминального ожирения (факторов, по результатам предшествующих исследований, связанных с когнитивным функционированием) установлено:

- ИАГ обратно связан с количеством цифр, воспроизводимых в прямом порядке ($r = -0,59$, $p = 0,001$), в обратном порядке ($r = -0,42$, $p = 0,02$), а также прямо связан со временем выполнения задания на исключение лишнего ($r = 0,45$, $p = 0,02$).

- ИД обратно связан с количеством цифр, воспроизводимых в обратном порядке ($r = -0,38$, $p = 0,04$) и прямо связан со временем выполнения задания на исключение лишнего ($r = 0,43$, $p = 0,02$).

- Показатель максимальной длительности апноэ обратно связан с количеством цифр, воспроизводимым в прямом ($r = -0,62$, $p = 0,001$) и обратном ($r = -0,58$, $p = 0,003$) порядке.

- Минимальный уровень насыщения крови кислородом обратно связан со временем выполнения задания на исключение лишнего ($r = -0,43$, $p = 0,04$).

Таким образом, наиболее взаимосвязанными с СОАС, по результатам исследования, оказались кратковременная слухоречевая память, а также динамический аспект (темп) мыслительной деятельности.

Обсуждение

В данной работе мы изучили особенности нейрокognитивного статуса у детей с СОАС и избыточной массой тела или ожирением. Помимо этого, были исследованы частота СОАС, основные антропометрические параметры и некоторые параметры метаболического статуса в данной группе.

У детей с избыточной массой тела и ожирением более чем у половины были зарегистрированы НДС. У детей с ожирением по сравнению с детьми с избыточной массой тела отмечались худшие респираторные показатели по данным кардиореспираторного мониторинга, однако значимые различия были установлены только по параметрам средней сатурации в течение ночи и доли НДС, ассоциированных с гипоксемией, что дает основание предположить также наличие синдрома ожирения/гиповентиляции, поскольку у пациентов с ожирением могут развиваться нарушения респираторной механики и хроническое утомление дыхательной мускулатуры [29].

У детей с СОАС отмечались более высокие показатели ОШ, что согласуется со многими литературными данными [30]. Таким образом, можно предположить, что величина ОШ является **предиктором** наличия СОАС у детей с избыточной массой тела и ожирением. Также у детей с СОАС была выявлена большая склонность к абдоминальному характеру ожирения, что свидетельствует в пользу самостоятельного вклада СОАС в развитие метаболических нарушений. Влияние СОАС на кардиометаболический статус у детей в мировой литературе изучено недостаточно; в ряде зарубежных исследований обнаружено улучшение основных параметров кардиометаболического статуса (артериального давления, частоты сердечных сокращений, липидного профиля, уровня гликемии и СРБ) после лечения СОАС [31]. В нашем исследовании выявлены отклонения некоторых лабораторных параметров у детей с СОАС по сравнению с детьми без НДС — более высокие уровни общего холестерина, триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови.

Нарушения когнитивных функций у детей с СОАС активно обсуждается в современной медицинской литературе [32, 33].

По данным анкет с самоотчетом по когнитивному функционированию, сложности с обучением, трудности с запоминанием нового материала и сосредоточением на уроках в школе у детей с диагностированным СОАС отмечались значимо чаще и были зарегистрированы более чем у половины детей. Полученные данные согласуются с исследованием D. W. Beebe с соавторами (2010), которые сообщали о худшей успеваемости в школе у подростков с НДС

[34]. По результатам оценки нейрокognитивных функций было установлено, что независимо от возраста основные респираторные параметры (ИАГ, индекс десатураций, максимальная продолжительность апноэ, минимальная сатурация) связаны с показателями кратковременной слухоречевой памяти и темпа мыслительной деятельности. Следует отметить, что вопрос о влиянии СОАС на память является дискуссионным [8]. Результаты нашего исследования согласуются с выводами ряда авторов [35, 36] и указывают на то, что память является наиболее уязвимой когнитивной функцией у подростков с НДС. Важным результатом исследования является также обнаруженная взаимосвязь между ИАГ и темпом мыслительной деятельности. Выявленная связь позволяет предположить возрастание трудностей планирования и реализации мыслительных операций при большей выраженности респираторных нарушений, что согласуется с выводами целого ряда исследователей о негативном влиянии СОАС на исполнительные функции [11–14].

Взаимосвязь респираторных параметров с нейрокognитивными отклонениями позволяет предположить наличие связи степени тяжести СОАС со степенью тяжести нейрокognитивных отклонений, что подтверждается в ряде исследований [37].

В отношении патогенетической основы нейрокognитивных нарушений при СОАС предполагается наличие периодической гипоксии (интермиттирующей гипоксии-гипоксемии) [38, 39], что подтверждается в настоящей работе: большинство отклонений были взаимосвязаны с минимальным уровнем насыщения крови кислородом и индексом десатурации. Дальнейшего исследования требует определение роли фрагментации сна в развитии нейрокognитивных нарушений у детей.

У подростков младшей возрастной группы с СОАС по сравнению со сверстниками без СОАС отмечаются худшие показатели по параметрам слухоречевой памяти, переключаемости и распределения внимания и мышления. В старшей же возрастной группе дети с СОАС имели худшие показатели только по характеристикам зрительно-моторной координации и внимания, в то время как память и мышление не отличались от детей без СОАС. Можно предположить, что выявленные возрастные различия связаны с развитием более эффективных компенсаторных механизмов у старших подростков и более сложной обусловленностью у них нейрокognитивных отклонений.

Таким образом, можно предположить, что СОАС у подростков является самостоятельным и независимым фактором риска развития нарушений некоторых сфер когнитивного функционирования, что

согласуется с данными литературы [18, 38], причем более чувствительными к данным нарушениям оказались подростки младшей возрастной группы.

Выводы

1. В группе подростков с избыточной массой тела и ожирением СОАС выявлен более чем у половины пациентов (59 %).
2. У подростков с СОАС диагностируется большая величина окружности шеи, что может служить маркером, позволяющим предположить наличие нарушений дыхания во сне, носящих обструктивный характер.
3. Подростки с СОАС имеют склонность к более высоким уровням общего холестерина, триглицеридов, глюкозы в сыворотке крови.
4. Подростки с СОАС чаще отмечают трудности обучения и низкую успеваемость.
5. Отклонения основных респираторных показателей у подростков независимо от возраста связаны со снижением объема кратковременной слухоречевой памяти и темпа мыслительных процессов. При этом различия по нейрокогнитивным показателям между подростками с СОАС и без нарушений дыхания во сне более выражены в младшем подростковом возрасте.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Антропов Ю. Ф. Психическое здоровье детей и подростков. Депопуляция в России: причины, тенденции, последствия и пути выхода; под ред. Антропова Ю. Ф. М.: Мос. гос. соц. ун-т, 1996. С. 41. [Antropov YF. Mental health of children and teenagers. Depopulation in Russia: reasons, tendencies, consequences and paths of an exit. Ed. by YF Antropov. M.: Mos. stat. soc. un-t, 1996. P. 41. In Russian].
2. Лисовская Н. А., Коростовцева Л. С., Дубинина Е. А., Образцова Г. И., Свиричев Ю. В. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во время сна с когнитивными нарушениями у детей. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):101–110. [Lisovskaya NA, Korostovtseva LS, Dubinina EA, Obraztsova GI, Sviryaev YV. Relation between obstructive sleep apnea syndrome and cognitive dysfunction in children. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(1):101–110. In Russian].
3. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance — the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). Sleep 2011; 34(3):303–314B.
4. Erler T, Paditz E. Obstructive sleep apnea syndrome in children: a state-of-the-art review. Treat Respir Med. 2004;3(2):107–22.
5. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics. 2012;130(3):714–55. doi: 10.1542/peds.2012–1672
6. Archbold KH, Giordani B, Ruzicka DL, Chervin RD. Executive dysfunction in children with mild sleep-disordered breathing. Biol Res Nurs. 2004;5(3):168–76/doi:10.1177/1099800403260261
7. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA et al. Changes in neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea following tonsillectomy. Neuropsychol Soc. 2012;18(2):212–22. doi:10.1017/S1355617711001743
8. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Smith NH, McNally N et al. Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. Sleep Res. 2004;13(2):165–72. doi:10.1111/j.1365–2869.2004.00395
9. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing. Sleep Med. 2011;12(3):222–9. doi:10.1016/j.sleep.2010.08.011
10. Miano S, Paolino MC, Urbano A, Parisi P, Massolo AC, Castaldo R et al. Neurocognitive assessment and sleep analysis in children with sleep-disordered breathing. Clin Neurophysiol. 2011;122(2):311–9. doi:10.1016/j.clinph.2010.06.019
11. Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, Kerleroux J, Beauchet O, Celle S et al. Cognitive Function and Sleep Related Breathing Disorders in a Healthy Elderly Population: the Synapse Study. Sleep. 2010; 33(4): 515–21.
12. Beebe D, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. Sleep. 2003;26(3):298–307.
13. Adams N, Strauss M, Schluchter M, Redline S. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163 (7):1626–1631.
14. Jackson M, Howard M, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. Prog Brain Res. 2011;190:53–68. doi:10.1016/B978-0-444-53817-8.00003-7
15. Jackman AR, Biggs SN, Walter LM, Embuldeniya US, Davey MJ, Nixon GM et al. Sleep-disordered breathing in preschool children is associated with behavioral, but not cognitive, impairments. J Sleep Med. 2012;13(6):621–31. doi:10.1016/j.sleep.2012.01.013
16. Calhoun SL, Mayes SD, Vgontzas AN, Tsaoussoglou M, Shifflett LJ, Bixler EO. No relationship between neurocognitive functioning and mild sleep disordered breathing in a community sample of children. Journal J Clin Sleep Med. 2009;5(3):228–34.
17. Cai XH, Li XC, Hu QQ, Yu CY, Zhou YH, Su MS et al. Multiple system morbidities associated with children with snore symptom. Pediatr Pulmonol. 2013;48(4):381–9. doi:10.1002/ppul.22653
18. Kennedy JD, Blunden S, Hirte C, Parsons DW, Martin AJ, Crowe E, et al. Reduced neurocognition in children who snore. Pediatr Pulmonol. 2004;37(4):330–7.
19. Liang J, Matheson BE, Kaye WH, Boutelle KN. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. Int J Obes (Lond). 2014;38(4):494–506. doi:10.1038/ijo.2013.142
20. Afzal AS, Gortmaker S. The relationship between obesity and cognitive performance in children: a longitudinal study. Child Obes. 2015;11(4):466–474. doi: 10.1089/chi.2014.0129.
21. Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. Chest. 2008;133(1):92–9. doi:10.1378/chest.07–0773.
22. Rhodes SK, Shimoda KC, Waid LR, O'Neil PM, Oexmann MJ, Collop NA et al. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. Pediatr. 1995;127(5):741–4.

23. Onis M de, Onyango A, Borghi E, Siyam B, Nishida S, Seikmann J. Development of WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ.* 2007;85(1):660–667.
24. Юрьев В. В., Симаходский А. С., Воронович Н. Н., Хомич М. М. Рост и развитие ребенка. 3-е изд.; под ред. Юрьева В. В. СПб.: Питер, 2008. 156 с. [Yuryev VV., Simakhodsky AS., Voronovich NN., Homich MM. Height and child development; Ed. by VV Yuryev. SPb: Piter, 2008. P. 156. In Russian].
25. Александров А. А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015. 53 с. [Alexandrov AA. The recommendations about diagnostics, treatment and prevention of an obesity at children and adolescents; Ed. By AA. Alexandrov. M.: Practica, 2015. P. 53. In Russian].
26. Berry RB., Brooks R., Gamaldo CE., Harding SM., Marcus CL., Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. *J Clin Sleep Med.* 2015;15:11(11):1253–1254. doi:10.5664/jcsm.5176
27. Biggs S., Bourke R., Anderson V., Jackman A., Killedar A., Nixon G. M. et al. Working Pmemory in children with sleepdisordered breathing: objective versus subjective measures. *J Sleep Med.* 2011;12(9):887–91. doi:10.1016/j.sleep.2011.07.003
28. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Med.* 2012;13(3):217–227. doi:10.1016/j.sleep.2011.09.009
29. Shetty S., Parthasarathy S. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Curr Pulmonol Rep.* 2015;4(1):42–5.
30. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, et al. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(4):231–41.
31. Quante M, Wang R, Weng J, Rosen CL, Amin R, Garety SL et al. The effect of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea on cardiometabolic measures. *Sleep* 2015;38(9):1395–1403. doi:10.5665/sleep.4976
32. Кельмансон И. А. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(4):32–40 [Kelmanson I.A. Emotional disorders and disorders of behavior at children, the bound to sleep disorders. The Russian messenger of perinatology and pediatrics. 2014; 59(4):32–40. In Russian].
33. Tan E, Healey D, Schaughency E, Dawes P, Galland B. Neurobehavioural correlates in older children and adolescents with obesity and obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(1):16–23. doi:10.1111/jpc.12390
34. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E, Amin R. The association between sleep-disordered breathing, academic grade, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. *Sleep.* 2010;33(11):1447–56.
35. Hoth KF, Zimmerman ME, Meschede KA, Arnedt JT, Aloia MS. Obstructive sleep apnea: impact of hypoxemia on memory *Sleep Breath.* 2013;17(2):811–7.
36. Lau EY, Choi EW, Lai ES, Lau KN, Au CT, Yung WH et al. Working memory impairment and its associated sleep-related respiratory parameters in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2015;16(9):1109–15. doi:10.1016/j.sleep.2015.04.025
37. Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian, Kheirandish-Gozal L. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):739–47. doi:10.1164/rccm.201510–2099OC
38. Cha J, Zea-Hernandez JA, Sin S, Graw-Panzer K, Shifteh K, Isasi CR et al. The Effects of obstructive sleep apnea syndrome on the dentate gyrus and learning and memory in children. *J Neurosci.* 2017; 37(16):4280–4288. doi:10.1523/JNEUROSCI.3583–16.2017
39. Feng J, Wu Q, Zhang D, Chen BY. Hippocampal impairments are associated with intermittent hypoxia of obstructive sleep apnea. *Chin Med J.* 2012;125(4):696–701.

Информация об авторах

Лисовская Нина Александровна, аспирант кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дубинина Елена Александровна, кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена», научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева»;

Антонова Татьяна Дмитриевна, аспирант кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена»;

Коростовцева Людмила Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальных гипертензий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Образцова Галина Игоревна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ диагностики и лечения патологии детского возраста ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Свириев Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальных гипертензий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН;

Алехин Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена».

Author information

Nina A. Lisovskaya, MD, Postgraduate Student, Sleep Medicine Group, Almazov National Medical Research Centre;

Elena A. Dubinina, PhD in Psychological sciences, Associate Professor, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia, Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, Bekhterev Research Psychoneurological Institute;

Tatiana D. Antonova, Postgraduate Student, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Sleep Medicine Group, Almazov National Medical Research Centre;

Yurii V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Head, Laboratory of Comparative Somnology and Neuroendocrinology, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Science;

Galina I. Obratsova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatric Diseases, Pediatrician, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Anatoly N. Alekhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24-008.444:616.1-085

CPAP-терапия — фактор защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне

А. Н. Кучмин¹, А. А. Казаченко¹, А. Н. Куликов^{1,2},
Д. А. Галактионов¹, М. В. Зубакова¹, К. Б. Евсюков¹

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

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

Контактная информация:

Галактионов Денис Александрович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
Суворовский пр., д. 63, лит. 3,
Санкт-Петербург, Россия, 191311.
+7(981)840-75-34.
E-mail: pvbvmeda@mail.ru

Статья поступила в редакцию
02.11.16 и принята к печати 28.06.17.

Резюме

Цель работы — проанализировать состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов среднего возраста, имеющих в диагнозе тяжелую степень синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), до начала и спустя 6 месяцев после применения CPAP-терапии (от англ. continuous positive airway pressure — лечение путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 35 пациентов с гипертонической болезнью I и II стадии и диагностированной тяжелой степенью СОАС. После всего комплекса обследований (суточное мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиограммы, эхокардиография) пациентам было рекомендовано проведение CPAP-терапии как основного метода лечения обструктивных нарушений дыхания во время сна. Спустя 6 месяцев всем пациентам было проведено комплексное повторное обследование. Из обследованных пациентов были выделены 2 группы: опытную группу составили 17 человек (16 мужчин и 1 женщина, средний возраст $49,6 \pm 10,1$ года), получавших CPAP-терапию на протяжении всего времени исследования; контрольную группу составили 18 пациентов, которые отказались от CPAP-терапии (по тем или иным причинам). **Результаты.** Спустя 6 месяцев после начала CPAP-терапии у пациентов с тяжелой степенью СОАС наблюдались положительные изменения со стороны кардиоваскулярной системы: снижение офисного и среднесуточного АД, уменьшение вариабельности АД, нормализация циркадных колебаний АД и скорости утреннего подъема АД. Понижение АД у больных, использующих CPAP-терапию, приводило в свою очередь к уменьшению постнагрузки. В результате этого мы наблюдали обратное ремоделирование миокарда, проявляющееся уменьшением размеров как левых, так и правых отделов сердца, что также способствовало повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни пациентов. Кроме того, нарушения ритма у пациентов с тяжелой степенью СОАС имели четко выраженную тенденцию к уменьшению на фоне CPAP-терапии. **Выводы.** CPAP-терапия в течение 6 месяцев у больных с высокой приверженностью лечению приводит к снижению АД и нормализации

его суточных колебаний, сокращению объема антигипертензивной терапии, а также к обратному ремоделированию сердца.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, нарушения дыхания во время сна, кардиоваскулярная патология, CPAP-терапия

Для цитирования: Кучмин А. Н., Казаченко А. А., Куликов А. Н., Галактионов Д. А., Зубакова М. В., Евсюков К. Б. CPAP-терапия — фактор защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):313–324. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-313-324

CPAP-therapy is a protective cardiovascular factor in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

A. N. Kuchmin¹, A. A. Kazachenko¹, A. N. Kulikov^{1,2},
D. A. Galaktionov¹, M. V. Zubakova¹, K. B. Evsyukov¹

¹ Military Medical State Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Denis A. Galaktionov,
Military Medical State Academy
named after S. M. Kirov, 63-Z
Suvorovsky avenue, St Petersburg,
191311, Russia.
E-mail: pvvbmeda@mail.ru

Received 2 November 2016;
accepted 28 June 2017.

Abstract

Objective. To analyze the state of the cardiovascular system in middle-aged patients with severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), before and 6 months after the use of CPAP therapy. **Design and methods.** The study involved 35 hypertensive patients with verified severe OSAS. All patients underwent comprehensive cardiovascular assessment (blood pressure (BP) and electrocardiogram monitoring, echocardiography), CPAP therapy has been recommended as the primary treatment of obstructive sleep-disordered breathing. After 6 months, all patients underwent a complete re-examination. Patients were divided into 2 groups: the experimental group consisted of 17 people (16 men and 1 woman, mean age 49.6 ± 10.1 years) treated with CPAP therapy throughout the study period, the control group included 18 patients, who refused CPAP-therapy. **Results.** After 6 months of CPAP therapy, patients with severe OSAS demonstrated favourable changes in the cardiovascular system: reduction of office and average daily BP, reduced BP variability, normalization of BP circadian profile and velocity of morning BP rise. BP reduction in CPAP-users was associated with the decrease of myocardial afterload. As a result, we have witnessed a reverse myocardial remodeling, manifested by a decrease in size of both left and right heart, which also contributed to the increase in exercise tolerance and improvement of quality of life. In CPAP use was associated with the tendency to the decrease in cardiac arrhythmias. **Conclusions.** Six-month CPAP therapy in highly compliant patients leads to the BP reduction and normalization of BP daily profile, reduction in the number of antihypertensive drugs, as well as — to a reverse myocardial remodeling.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, sleep-disordered breathing, cardiovascular pathology, CPAP therapy

For citation: Kuchmin AN, Kazachenko AA, Kulikov AN, Galaktionov DA, Zubakova MV, Evsyukov KB. CPAP-therapy is a protective cardiovascular factor in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):313–324. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-313-324

Актуальность

К настоящему времени в мире накоплен внушительный массив данных, доказывающих участие синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) в развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений. По результатам крупных научных исследований распространенность СОАС в общей популяции составляет от 5 до 10 %, а у пациентов с сердечно-сосудистой патологией достигает 60 % [1, 2]. В реальной клинической практике, однако, имеет место гиподиагностика СОАС. Этому способствует недооценка симптомов СОАС самими пациентами, которые считают храп недостойным внимания врача симптомом и не предъявляют соответствующих жалоб. В этой ситуации даже очевидно тяжелые формы СОАС часто остаются недиагностированными и нелечеными, что значительно ухудшает качество и прогноз жизни больных [3, 4].

Не менее актуальна социальная значимость СОАС. Так, у лиц, выполняющих длительную работу в условиях гиподинамии, например, операторов систем наведения, руководителей полетов (диспетчеров), летчиков гражданской, а также транспортной и дальней авиации Вооруженных сил Российской Федерации, руководящих работников, водителей СОАС может развиваться как опосредованное заболевание на фоне ожирения [5].

Помимо различного рода дисфункций сердечно-сосудистой системы у таких пациентов нередко возникают сонливость, невнимательность во время выполнения своих профессиональных обязанностей, что может приводить к операторским ошибкам, повреждению оборудования, а иногда — к техногенным катастрофам и транспортным происшествиям [6]. Таким образом, СОАС в ряду прочих последствий гиподинамии приводит к более раннему увольнению (по состоянию здоровья) опытных работников, что, конечно, влечет за собой экономический ущерб государству [7].

Ранняя диагностика и лечение СОАС, в частности применение неинвазивной вспомогательной вентиляции легких постоянным положительным давлением во время сна (СРАР-терапия, от английского Continuous Positive Airway Pressure), могли бы предупредить развитие и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы, значительно улучшить качество жизни человека, а в отношении лиц, участвующих в управленческой и операторской деятельности, продлить их профессиональное долголетие.

В то же время итоги рандомизированных клинических исследований не всегда однозначны в оценке положительного влияния длительной СРАР-терапии на развитие и прогноз кардиоваскулярных заболе-

ваний, что оставляет много вопросов и поводов для дальнейших дискуссий [8–12].

Целью настоящей работы стало исследование воздействия продолжительной СРАР-терапии на состояние сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью (ГБ) среднего возраста с тяжелой степенью СОАС.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе терапевтического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

В исследование включили 35 пациентов с ГБ I и II стадии, у которых методом кардиореспираторного мониторинга была диагностирована тяжелая степень СОАС (индекс апноэ/гипопноэ ≥ 30 эпизодов в час сна, средний индекс апноэ/гипопноэ составил 45,3 эпизода в час сна). У всех пациентов в анамнезе имелось указание на повышение артериального давления (АД) не более 3 лет и уровень офисного давления на момент поступления в клинику был выше 140/90 мм рт. ст. Каждый испытуемый выразил согласие на участие в исследовании, подписав добровольное информированное согласие.

Критериями исключения выступали: тяжелая сопутствующая кардиоваскулярная патология (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), постоянная форма фибрилляции предсердий; артериальная гипертензия (АГ), вызванная патологией других органов и систем (симптоматическая АГ); заболевания легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), выраженная ночная гипоксемия со средней сатурацией (SpO_2) менее 88 %, возраст старше 60 лет, а также отказ от участия в исследовании.

При включении в исследование всем пациентам выполняли: суточное мониторирование АД, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиографию; через 6 месяцев перечисленные исследования выполнили повторно.

Суточное мониторирование АД (BpLab, Нижний Новгород, Россия) выполняли в течение 25–26 часов, интервал между измерениями АД составлял 20 минут (как в дневные, так и в ночные часы). Оценивали: среднее систолическое АД (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД) за день и за ночь, индексы времени для САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, степень ночного снижения САД и ДАД, а также величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Кардиореспираторное мониторирование ЭКГ выполняли на системе «Кардиотехника-07–3/12 Р» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия). Регистрировались следующие каналы: ЭКГ (12 отведений), спирография (оценка назального потока воздуха), **реопневмограмма** (оценка дыхательных усилий).

В случае прекращения дыхания более 10 секунд визуализируемое на канале спирографа событие расценивалось как апноэ. Если по каналу спирографа наблюдалось снижение назального потока на 50 % и более, а сатурация от исходной снижалась более чем на 3,5 %, такое событие обозначалось как гипопноэ. Обструктивный или центральный генез остановки в момент развития дыхательных нарушений определялся по наличию и/или отсутствию дыхательных усилий по данным реопневмограммы [13].

Помимо нарушений дыхания во сне анализировали среднюю частоту синусового ритма за день и за ночь, степень снижения частоты сердечных сокращений в ночные часы, характер, частоту и распределение во времени нарушений сердечного ритма и проводимости, количественные характеристики наджелудочковых и желудочковых аритмий, возникающих пауз.

В настоящее время в отношении суправентрикулярных аритмий известно множество классификаций. Для удобства расчетов в нашей работе мы использовали ту, которая была предложена польскими специалистами Анджеем и Барбарой Дабровски. Классификация построена на количестве суправентрикулярных экстрасистол в течение времени в соответствии с возрастом пациента. Так, для лиц младше 40 лет допустимое количество экстрасистол в сутки составляет менее 50, для лиц в возрасте 40–60 лет разрешенная норма — до 100 в час. Для лиц старше 60 такая норма составляет до 1000 **экстрасистол** [14].

Желудочковые аритмии классифицировались в соответствии с широко известной классификацией Лауна–Вольфа–Райана. Согласно критериям этой классификации, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) менее 30 в час рассматривались как редкие, более 30 — как частые; в отдельные категории выделялись: политопные ЖЭ, парные ЖЭ, пароксизмальная желудочковая тахикардия [15].

Оценку структуры и функции камер сердца проводили путем эхокардиографического исследования на аппарате «MyLab 70 XVision» фирмы Esaote (Италия) в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества [16].

Измерялись следующие параметры и показатели: конечный систолический размер левого желу-

дочка (ЛЖ), конечный диастолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ, относительная толщина миокарда, фракция выброса (по Симпсону).

Для оценки размеров правого желудочка (ПЖ) использовали парастермальную позицию по длинной оси (ПЖ-lax, от англ. long axial). Также измеряли диаметр основания ПЖ (ПЖ-диам. осн.).

Из стандартных позиций проводилась оценка размеров и объемов предсердий. Оценивались передне-задний, поперечный и вертикальный размеры левого предсердия, поперечный и вертикальный размеры правого предсердия, а также площади и объемы (S) левого и правого предсердий.

Всем пациентам в условиях стационара был проведен пробный курс CPAP-терапии. На начальном этапе проводился подбор комфортного давления с дальнейшим использованием CPAP-прибора во время сна в режиме AutoPAP. Для этой цели использовался аппарат SOMNOBalance E фирмы Weinmann (Германия).

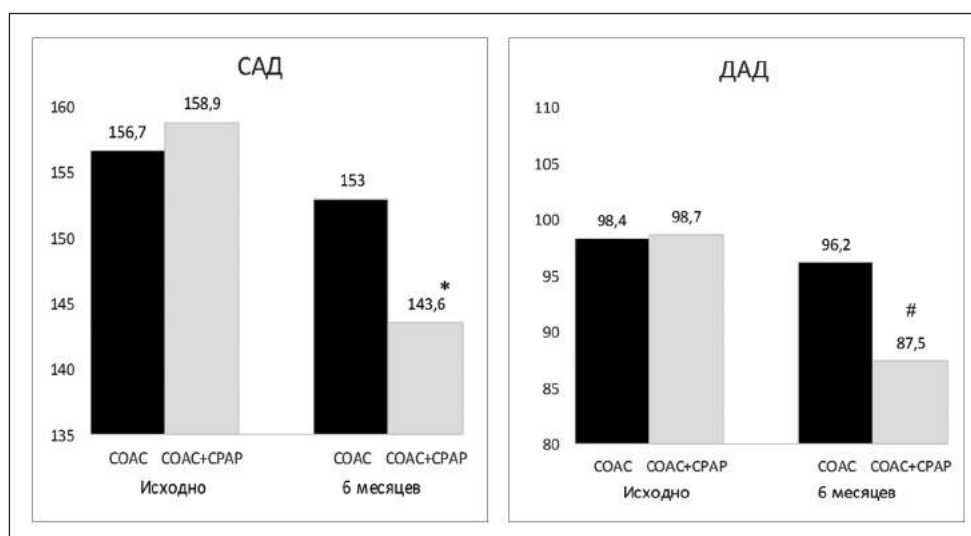
Критерием успешности CPAP-терапии считался остаточный индекс обструктивных апноэ/гипопноэ менее 5 эпизодов в час [13].

Все обследуемые были разделены на 2 группы в соответствии с готовностью к длительной CPAP-терапии в домашних условиях. Так, опытную группу составили 17 пациентов (16 мужчин и 1 женщина, средний возраст $49,6 \pm 10,1$ года), которые дали согласие на проведение CPAP-терапии и продолжали ее не менее 6 месяцев с момента включения в исследование. При анализе данных CPAP-терапии в течение периода наблюдения у всех пациентов время использования CPAP-прибора за ночь превышало 4 часа (в среднем составило 5,4 часа), отсутствовали перерывы в CPAP-терапии более одной ночи.

Контрольная группа состояла из 18 пациентов, отказавшихся от CPAP-терапии по тем или иным причинам (15 мужчин, 3 женщины, средний возраст $48,4 \pm 9,9$ года). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню офисного АД. Также не было различий по длительности АГ в анамнезе.

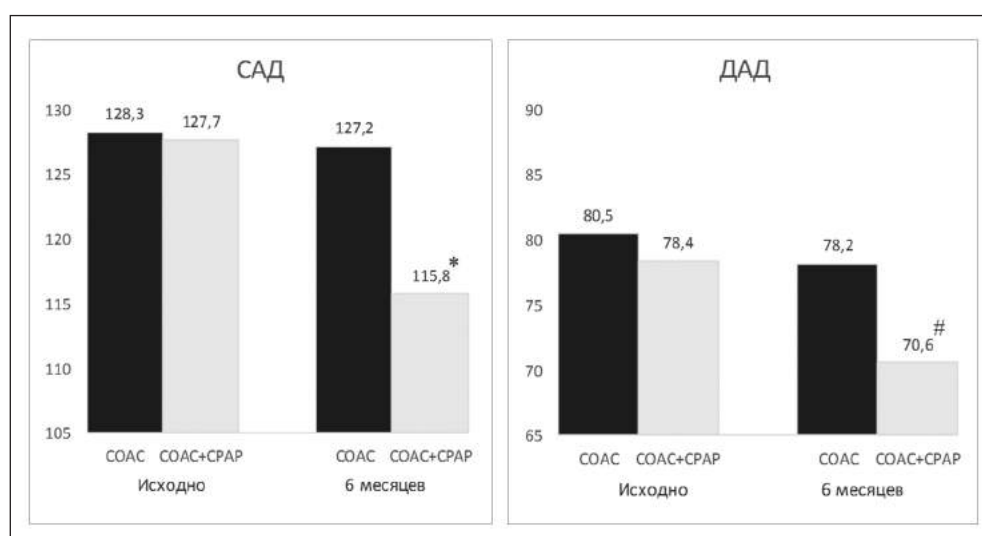
В качестве антигипертензивных препаратов пациенты опытной и контрольной группы принимали тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК), бета-адреноблокаторы (ББ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА). Отдельные пациенты в составе комбинированной терапии получали агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин).

Рисунок 1. Уровень офисного артериального давления у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне без патогенетического лечения и на фоне СРАР-терапии



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; *, # — разница по уровню офисного систолического артериального давления и диастолического артериального давления у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ во сне до начала и на фоне СРАР-терапии ($p < 0,01$).

Рисунок 2. Изменение артериального давления в период сна у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне до начала и на фоне СРАР-терапии по данным суточного мониторинга артериального давления



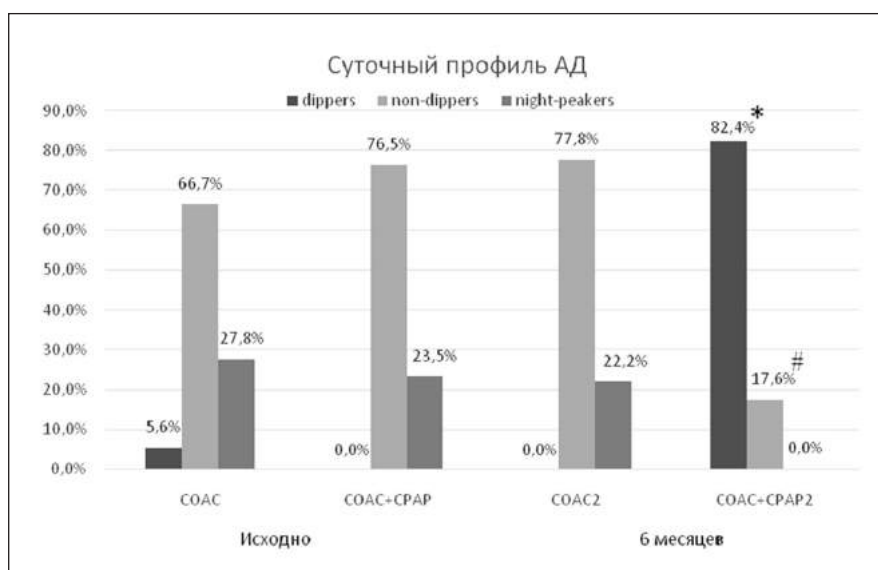
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; *, # — разница по уровню систолического артериального давления и диастолического артериального давления в период сна у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ во сне до начала и на фоне СРАР-терапии ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов в обеих группах было сопоставимо (в среднем составило 2,4 препарата).

Статистический анализ данных выполняли, применяя пакет программ Statistica for Windows 6.0. При соответствии распределения признаков нормальному использовали параметрический t-критерий Стьюдента для оценки значимости раз-

личий между несвязанными выборками в каждой из точек исследования и парный критерий Стьюдента — для оценки динамики показателя в пределах каждой из исследуемых групп. В случае несоответствия распределения нормальному применяли непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Рисунок 3. Изменения ночного профиля артериального давления у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне до начала и на фоне СРАР-терапии



Примечание: АД — артериальное давление; COAC — синдром обструктивного апноэ во сне; *, # — разница по частоте выявления суточных профилей “dipper”, “non-dipper” у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ во сне до начала и на фоне СРАР-терапии ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Результаты

Исходно пациенты опытной и контрольной групп были сопоставимы по уровню офисного АД. Через 6 месяцев у пациентов опытной группы на фоне СРАР-терапии отмечено существенное снижение САД (от $158,9 \pm 15,0$ до $143,6 \pm 12,0$ мм рт. ст. и ДАД (от $98,7 \pm 10,1$ до $87,5 \pm 6,2$ мм рт. ст., $p < 0,05$) (рис. 1).

У больных контрольной группы наблюдалась лишь тенденция к понижению АД, однако его изменения оказались незначимыми. В итоге через 6 месяцев наблюдения уровень офисного САД и ДАД у пациентов, получавших СРАР-терапию, оказался значительно более низким, чем у больных контрольной группы. При этом у 15 больных опытной группы возникла необходимость снизить интенсивность антигипертензивной терапии путем уменьшения количества либо дозы применяемых лекарственных средств. Напротив, у 2 пациентов контрольной группы пришлось усилить лечение АГ путем изменения комбинаций или назначения дополнительных антигипертензивных средств.

При исходном тестировании уровень среднего АД за ночь у пациентов опытной и контрольной групп значимо не различался. Однако при повторном исследовании через 6 месяцев у больных, получавших СРАР-терапию, АД в ночные часы оказалось ниже, чем у пациентов контрольной группы. Это касалось как САД ($115,8 \pm 6,2$ против $127,7 \pm 14,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$), так и ДАД ($70,6 \pm 6,0$ против $78,4 \pm 11,8$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Следовательно, СРАР-терапия у лиц опытной груп-

пы способствовала снижению САД и ДАД в ночные часы, в то время как у больных контрольной группы значимых изменений АД выявить не удалось (рис. 2).

Снижение ночного АД у больных опытной группы вызвало закономерные изменения в суточном профиле АД. Так, у 13 больных с исходным суточным профилем “non-dipper” и у 1 пациента с исходным профилем “night-peaker” наблюдалась трансформация в профиль “dipper”, а у 3 больных с исходным профилем “night-peaker” — в профиль “non-dipper”. У пациентов контрольной группы существенных изменений суточного профиля АД не произошло, несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию (рис. 3).

СРАР-терапия оказала положительное влияние и на такие показатели суточного мониторингирования АД, как вариабельность (в ночные часы) и скорость утреннего подъема АД (табл. 1).

Таким образом, СРАР-терапия у больных тяжелым СОАС была ассоциирована со снижением уровня офисного и ночного АД, вариабельности АД в ночные часы и скорости утреннего подъема АД (табл. 2, 3).

Как видно из таблиц 2 и 3, у пациентов опытной группы на фоне СРАР-терапии наблюдалось уменьшение количества как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений ритма в течение суток. И хотя статистически значимых различий нами не наблюдалось (что отчасти может быть связано с небольшой выборкой пациентов), прослеживалась четкая тенденция к уменьше-

Таблица 1

**ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
(В НОЧНОЕ ВРЕМЯ) У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ СИНДРОМА
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ ДО НАЧАЛА И НА ФОНЕ СРАР-ТЕРАПИИ**

Параметр (мм рт. ст.)	Пациенты с тяжелой степенью СОАС (без проведения СРАР-терапии), n = 18		Пациенты с тяжелой степенью СОАС (на фоне проведения СРАР-терапии), n = 17	
	Исходно	Спустя 6 месяцев	Исходно	Спустя 6 месяцев
Вариабельность САД ночью	10,2 ± 2,4	9,5 ± 2,7	10,5 ± 2,8	8,8 ± 2,1*
Вариабельность ДАД ночью	8,9 ± 2,4	8,5 ± 2,6	8,9 ± 2,7	7,8 ± 2,4*
СУП САД	19,48 ± 9,05	17,36 ± 8,52	19,37 ± 8,31	8,1 ± 3,9*
СУП ДАД	17,92 ± 10,90	15,85 ± 12,32	17,45 ± 11,70	8,3 ± 4,3*

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СУП АД — скорость утреннего подъема АД; * — различия в отношении показателей суточного мониторинга артериального давления (ночью) до и на фоне СРАР-терапии ($p < 0,01$).

Таблица 2

**СТРУКТУРА НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
СТЕПЕНЬЮ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ НА ФОНЕ СРАР-ТЕРАПИИ И БЕЗ НЕЕ**

Тип нарушений, n (%)	Пациенты с тяжелой степенью СОАС (без проведения СРАР-терапии), n = 18		Пациенты с тяжелой степенью СОАС (на фоне проведения СРАР-терапии), n = 17	
	Исходно	Спустя 6 месяцев	Исходно	Спустя 6 месяцев
Одиночные наджелудочковые экстрасистолы	7 (38,9%)	9 (50,0%)	8 (47,1%)	5 (29,4%)
Парные наджелудочковые экстрасистолы	5 (27,8%)	5 (27,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)
Пароксизмальные НЖТ	4 (22,2%)	3 (16,7%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; НЖТ — наджелудочковая тахикардия.

Таблица 3

**СТРУКТУРА ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ
ВО СНЕ НА ФОНЕ СРАР-ТЕРАПИИ И БЕЗ НЕЕ**

Тип нарушений, %	Пациенты с тяжелой степенью СОАС (без проведения СРАР-терапии), n = 18		Пациенты с тяжелой степенью СОАС (на фоне проведения СРАР-терапии), n = 17	
	Исходно	Спустя 6 месяцев	Исходно	Спустя 6 месяцев
Редкие ЖЭ (< 30/час)	7 (38,9%)	5 (27,8%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)
Частые ЖЭ (> 30/час)	4 (22,2%)	5 (27,8%)	6 (35,3%)	3 (17,6%)
Политопные ЖЭ	2 (11,1%)	3 (16,7%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)
Парные ЖЭ	—	1 (5,6%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	1 (5,6%)	1 (5,6%)	2 (11,8%)	—

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы.

**ОТДЕЛЬНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА
У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ
ВО СНЕ ДО НАЧАЛА И НА ФОНЕ СРАР-ТЕРАПИИ**

Показатель	Пациенты с тяжелой степенью СОАС (без проведения СРАР-терапии), n = 18		Пациенты с тяжелой степенью СОАС (на фоне проведения СРАР-терапии), n = 17	
	Исходно	Спустя 6 месяцев	Исходно	Спустя 6 месяцев
КДР ЛЖ, см	5,3 ± 1,1	5,3 ± 1,3	5,3 ± 1,07	5,1 ± 1,05
КСР ЛЖ, см	3,6 ± 1,24	3,7 ± 1,3	3,6 ± 1,12	3,4 ± 1,09
ТМЖП, см	1,30 ± 0,32	1,27 ± 0,76	1,30 ± 0,24	1,1 ± 0,62
ТЗС, см	1,12 ± 0,18	1,12 ± 0,56	1,12 ± 0,16	1,1 ± 0,13
ОТМ, ед.	0,45 ± 0,12	0,46 ± 0,07	0,46 ± 0,09	0,43 ± 0,10
ИММ ЛЖ, г/м ²	121,4 ± 19,7	122,3 ± 19,2	120,9 ± 18,4 ¹	108,7 ± 12,8 ¹
S ЛП, см ²	20,7 ± 4,91	21,5 ± 5,27	20,2 ± 4,39	19,7 ± 4,28
ФВ (по Симпсону), %	55,8 ± 12,8	54,2 ± 12,1	53,5 ± 11,0	56,4 ± 11,8
ПЖ-lax, см	3,3 ± 0,36	3,3 ± 0,76	3,3 ± 0,28 ²	2,9 ± 0,47 ²
ПЖ-диам. осн., см	4,5 ± 0,72	4,6 ± 0,53	4,6 ± 0,69 ³	4,1 ± 0,69 ³
S ПП, см ²	21,2 ± 5,4	21,9 ± 4,6	20,7 ± 4,8	19,1 ± 5,2

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки; ОТМ — относительная толщина миокарда; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ¹ — разница в индексе массы миокарда между пациентами до начала СРАР-терапии и на фоне СРАР-терапии; ^{2,3} — разница в размерах правого желудочка у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ во сне до начала СРАР-терапии и на фоне лечения (p < 0,05).

нию эктопической активности сердца. Например, в опытной группе (на фоне СРАР-терапии) наджелудочковые тахикардии уменьшились в 6 раз, а число случаев регистрации частых ЖЭ — в 2 раза. Кроме того, не было зарегистрировано пароксизмов желудочковых тахикардий, которые до начала лечения регистрировались у двух пациентов.

Оценка состояния проводимости в настоящей работе не проводилась, поскольку пациенты с выявленными значимыми паузами оказались вне группы больных, использующих специальное патогенетическое лечение СОАС.

Структурно-функциональные показатели сердца, оцененные посредством эхокардиографии, в начале исследования были сопоставимы у пациентов обеих групп. Средние значения показателей свидетельствуют о развитии концентрической гипертрофии ЛЖ и увеличении правых камер сердца у больных ГБ и тяжелым СОАС (табл. 4).

Спустя 6 месяцев у больных опытной группы наблюдалось пропорциональное уменьшение размеров ЛЖ со значимым снижением индекса ММЛЖ, который составил в опытной группе

108,7 ± 12,8 против 122,3 ± 19,2 г/м² в контрольной группе (p < 0,05).

Также у больных, получавших СРАР-терапию, уменьшились размеры ПЖ по длинной оси (2,9 ± 0,47 против 3,3 ± 0,76 см, p < 0,05) и диаметра основания ПЖ — (4,1 ± 0,69 против 4,6 ± 0,53 см, p < 0,05).

Таким образом, у пациентов с тяжелым СОАС на фоне СРАР-терапии уже спустя 6 месяцев наблюдаются процессы обратного ремоделирования сердца.

Обсуждение

Сегодня мало у кого вызывает сомнение факт неблагоприятного воздействия СОАС на **кардиоваскулярную** систему, особенно у больных тяжелой формой СОАС. Основной предмет дискуссий — способность СРАР-терапии как основного метода лечения СОАС улучшать прогноз данных пациентов [17–19]. Существует мнение, что воздействие СРАР-терапии на высокое АД и другие **кардиоваскулярные** расстройства у больных СОАС сильно зависит от приверженности этому методу лечения, чем и можно объяснить противоречивые данные ряда исследований [20].

Настоящая работа была проведена для оценки кардиопротективных возможностей СРАР-терапии у лиц, страдающих тяжелой степенью СОАС, при условии высокой приверженности лечению.

Мы учитывали такие гемодинамические параметры, как: офисное АД, суточный профиль АД, аритмические события при суточном мониторингировании ЭКГ, структурно-функциональные характеристики сердца при эхокардиографии исходно и на фоне 6-месячной адекватной СРАР-терапии. В те же сроки оценивали вышеперечисленные показатели у больных ГБ и СОАС контрольной группы (не получавших лечения СРАР-терапией).

Согласно научным исследованиям, на сегодняшний день имеют место две точки зрения на эффективность СРАР-терапии. Одна из них основана на том, что лечение обструктивного апноэ сна методом СРАР-терапии, хотя и влияет на уровень АД у этой группы пациентов, снижает АД недостаточно. При этом ученые, не отрицая благоприятного воздействия СРАР-терапии на сон пациентов с СОАС, приходят к выводу о необходимости постоянного применения антигипертензивной терапии у данной категории больных [8].

Согласно полученным данным, СРАР-терапия в течение 6 месяцев привела к значимому снижению уровня офисного АД, кроме того, у большей части пациентов нам приходилось корректировать антигипертензивную терапию в сторону уменьшения дозировок и/или количества препаратов. Отмечены также: нормализация суточного профиля АД, главным образом, за счет снижения АД в ночные часы, снижение ночной вариабельности АД и скорости утреннего подъема АД.

Наши результаты сопоставимы с данными других исследователей, которые также проводили измерения АД у больных с тяжелой формой СОАС до начала СРАР-терапии и спустя 6 и 9 месяцев от начала лечения. Так, Prasad B. и соавторы (2012) сообщают о снижении офисного САД в среднем на 11 мм рт. ст., а ДАД — на 5 мм рт. ст. [21]. Кроме того, существенно изменялись и показатели суточной динамики АД [22].

Итоги ряда метаанализов свидетельствуют о том, что лечение СОАС методом СРАР-терапии, хотя и влияет на уровень АД, снижает его недостаточно, всего лишь на 2–5 мм рт. ст. [8, 17]. Однако в эти исследования включали пациентов с разной степенью приверженности, а также с разной выраженностью СОАС (средний и тяжелый СОАС).

Можно предполагать, что резистентная АГ у пациентов с тяжелой степенью СОАС, прежде всего обусловлена выраженной хронической ин-

термиттирующей гипоксемией, а устранение последней вызывает закономерное понижение АД и сокращение объема антигипертензивной терапии. Таким образом, АГ у больных ГБ и тяжелым СОАС имеет комплексный характер, ее можно представить и как симптоматическую АГ, «наслоившуюся» на предшествовавшее СОАС повышение АД.

В любом случае АГ у лиц с тяжелой степенью СОАС должна обязательно корректироваться, как с помощью СРАР-терапии, так и с помощью медикаментозной терапии, поскольку оба состояния могут приводить к патологическому ремоделированию сердца и его дисфункции.

Исследованию этого аспекта был посвящен следующий этап работы, на котором проводился сравнительный анализ данных кардиореспираторного мониторингирования, а также эхокардиографического исследования, до начала СРАР-терапии и спустя 6 месяцев после начала СРАР-терапии.

Хорошо известно, что СОАС ассоциирован с многочисленными бради- и тахикардиями, а также с риском внезапной смерти [23, 24].

Мы наблюдали тенденцию к уменьшению эктопической активности сердца на фоне СРАР-терапии, что проявлялось в регрессе как наджелудочковых, так и желудочковых нарушений ритма, особенно в ночное время суток. Однако полученных нами данных оказалось недостаточно для окончательных выводов.

Противоречивые результаты получены и в работе Simantirakis E. N. и соавторов (2004). Согласно исследованию, различные аритмии наблюдались у каждого второго больного с клинически значимыми формами СОАС до начала СРАР-терапии. Однако спустя 8 недель после начала СРАР-терапии авторы наблюдали антиаритмический эффект, который выражался в устранении практически всех зарегистрированных ранее брадиаритмий. В то же время авторы не обнаружили влияния СРАР-терапии на возникновение тахикардий [25]. Этому же мнению придерживается и Roche F. с соавторами (2003), которые в своем исследовании утверждают, что СОАС не является фактором, снижающим риск развития желудочковых тахикардий [26]. Но следует заметить, что, оценивая влияние СРАР-терапии на ритм сердца, авторы обращали внимание только на тяжелые, клинически выраженные тахикардии, не принимая во внимание аритмии низких градаций.

Напротив, по данным обзора Filgueiras-Rama D. и соавторов (2013), СРАР-терапия эффективно воздействует на предсердные аритмии, вплоть до полного их устранения [23].

В ряде работ показано, что использование СРАР-терапии в течение 6 месяцев, наряду с лекарственными препаратами, улучшает контроль за сердечным ритмом у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также снижает частоту и тяжесть ЖЭ, что в какой-то мере соотносится с результатами нашей работы [27, 28].

При наблюдении за эхокардиографическими параметрами мы регистрировали уменьшение практически всех размеров сердца у пациентов, получавших СРАР-терапию, при этом значимо уменьшались индекс ММЛЖ и размеры ПЖ (ПЖ-*lax*, ПЖ-диам. осн.), что можно трактовать как проявления обратного ремоделирования сердца.

Данные некоторых работ, посвященных влиянию СРАР-терапии на структурно-функциональные показатели сердца, подтверждают наши находки.

Так, Karamanzanis G. и соавторы (2015) заявляют о значимом улучшении структурных параметров правых и незначительных изменениях со стороны левых отделов сердца [29]. Этот факт может объясняться влиянием на правые отделы сердца повышенного давления в системе легочной артерии, возникающей на фоне выраженной гипоксемии у пациентов с тяжелой степенью СОАС. В исследовании Muller P. и соавторов (2016) положительное влияние СРАР-терапии проявлялось в значимом уменьшении объемов предсердий, что расценено как обратное ремоделирование предсердий [30]. Встречаются работы, в которых не обнаружено значимых изменений размеров сердца у больных с тяжелой степенью СОАС на фоне СРАР-терапии, однако доказано улучшение систолической функции ЛЖ, которое выражалось в значимом увеличении его фракции выброса [31].

Среди ограничений нашего исследования необходимо отметить относительно небольшой объем выборки, вызванный необходимостью выделения пациентов с высоким уровнем приверженности СРАР-терапии, а также использование кардиореспираторного мониторинга как средства диагностики СОАС. Есть данные о том, что применение респираторного и кардиореспираторного мониторинга для верификации СОАС (вместо «золотого» стандарта — полисомнографии) может приводить к недооценке его тяжести [32], однако у больных с тяжелым (по данным респираторного мониторинга) СОАС такая погрешность, очевидно, не должна привести к ложной классификации пациентов.

Заключение

Тяжелая степень СОАС ассоциирована с развитием АГ с преобладанием ночного повышения АД,

наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, патологическим ремоделированием сердца в виде гипертрофии ЛЖ и дилатации ПЖ. СРАР-терапия в течение 6 месяцев у больных с высокой приверженностью лечению приводит к снижению АД и нормализации его суточных колебаний, сокращению объема антигипертензивной терапии, а также к обратному ремоделированию сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Lindberg E. Epidemiology of OSA European Respiratory Monograph. UK: Copyright ERS. 2010. Chapter. 4:51–68.
2. Lloberes P, Duran-Cantola J, Martinez-Garcia MA, Marin JM, Ferrer A, Corral J et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2011;47(3):143–156.
3. Куликов А. Н., Кучмин А. Н., Казаченко А. А., Галактионов Д. А., Уманская Е. П. Кардиологические маски синдрома обструктивного апноэ во время сна. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):309–318. [Kulikov AN, Kuchmin AN, Kazachenko AA, Galaktionov DA, Umanskaya EP. The cardiologic masks of obstructive sleep apnea syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):309–318. In Russian].
4. Фитце И., Сукмарова З. Н. Современная клиническая практика ведения пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в Германии. Доктор.Ру. 2014;2(90):80–84. [Fietze I, Sukmarova ZN. Current German clinical management strategies for patients with obstructive sleep apnea. Doctor.Ru. 2014;2(90):80–84. In Russian].
5. Белкин А. А., Алексеева Е. В., Жигульская О. В., Романова Е. К. Синдром обструктивного апноэ сна как фактор аварийности у профессиональных водителей в Екатеринбурге. Исследование «Опасный сон (ОС-1)». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):49–54. [Belkin AA, Alekseeva EB, Jigulskaja OV, Romanova EK. Obstructive sleep apnea syndrome as an accident risk factor in professional drivers in Yekaterinburg. Dangerous Sleep (DS-1) study. Nevrologia, Neuropsychiatria, Psychosomatica = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic medicine. 2015;7(1):49–54. In Russian].
6. Tim JA. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. Sleep Med Rev. 2015;19:51–58.
7. Burks SV, Anderson JE, Bombak M, Haider R, Ganzhorn D, Jiao X et al. Nonadherence with employer-mandated sleep apnea treatment and increased risk of serious truck crashes. Sleep. 2016;39(5):967–975.
8. Guralnick A, Bakris GL. Approaches for targeting blood pressure control in sleep disorders. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(5):469–474.
9. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. Arq Bras Cardiol. 2014;103(5):368–374.
10. Chen YL, Su MC, Liu WH, Wang CC, Lin MC, Chen MC. Influence and predicting variables of obstructive sleep apnea on cardiac function and remodeling in patients without congestive heart failure. J Clin Sleep Med. 2014;10(1):57–64.
11. Кляшев С. М., Кляшева Ю. М., Ибрагимова Е. А., Калинина В. Л., Триодина О. В. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертензией с синдромом обструк-

- тивного апноэ сна по данным эхокардиографии. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(2):104–108. [Klyashev SM, Klyasheva Yu M, Ibragimova EA, Kalinina VL, Triodina OV. The left ventricle remodeling in patients with arterial hypertension and the obstructive sleep apnea syndrome according to the results of echocardiography. The Siberian Medical Journal. 2011;26(2):104–108. In Russian].
12. Ye L, Malhotra A, Kayser K, Willis DG, Horowitz JA, Aloia MS et al. Weaver Spousal involvement and CPAP adherence: a dyadic perspective. *Sleep Med Rev.* 2015;19:67–74.
13. Бузунов Р. В., Легеда И. В., Царева Е. В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. М.: ФГБУ «Клинический санаторий Барвиха», 2013. 124 с. [Buzunov RV, Legeda IV, Tsareva EV. Snoring and obstructive sleep apnea in adults and children. M.: FGBU "Klinicheskii Sanatoriy Barviha", 2013. 124 p. In Russian].
14. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. М.: Медпрактика, 2000. 208 с. [Dabrowsky A, Dabrowsky B, Piotrowych P. Holter-ECG monitoring. M.: Medpractica, 2000. 208 p. In Russian].
15. Шомахов Р. А., Макаренко В. Н., Бокерия Л. А. Эволюция методов диагностики и прогнозирования некоронарогенных желудочковых аритмий. Креативная кардиология. 2014;2:36–47. [Shomachov RA, Makarenko VN, Bokeria LA. Evolution of diagnostic methods and prediction of noncoronary ventricular arrhythmias. *Kreativnaya Kardiologiya = Creative Cardiology.* 2014; 2:36–47. In Russian].
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.
17. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41(3):523–538.
18. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919–931.
19. Sun Y, Xiang ZY, Sun QR, Qiu LP, Zhou TT, Zhou GH. CPAP therapy reduces blood pressure for patients with obstructive sleep apnoea: an update meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cardiol.* 2016;71(3):275–280.
20. Mokhlesi B, Ayas NT. Cardiovascular events in obstructive sleep apnea — can CPAP therapy SAVE Lives? *N Engl J Med.* 2016;375(10):994–996.
21. Prasad B, Carley DW, Krishnan JA, Weaver TE, Weaver FM. Effects of positive airway pressure treatment on clinical measures of hypertension and type 2 diabetes. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):481–487.
22. Ростороцкая В. В., Эльгардт И. А., Иванов А. П., Сдобнякова Н. С. Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: резистентность к лечению и роль дисфункции вегетативной нервной системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(5):11–17. [Rostorotskaya VV, Elgardt IA, Ivanov AP, Sdobnyakova NS. Arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome: treatment resistance and the role of autonomic dysfunction. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(5):11–17. In Russian].
23. Filgueiras-Rama D, Arias MA, Iniesta A, Armada E, Merino GL, Peinado R et al. Atrial arrhythmias in obstructive sleep apnea: underlying mechanisms and implications in the clinical setting. *Pulmon Med.* 2013;2013:1–9.
24. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Balman KV, Hodge DO et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):610–616.
25. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysotomakis SI, Chlouvirakis GI, Klapsinos NC et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure treatment. *European Heart Journal.* 2004;25(12):1070–1076.
26. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(3):669–77.
27. Dediu GN, Dumitrache-Rujinski S, Lungu R, Frunza S, Diaconu C, Bartosh D et al. Positive pressure therapy in patients with cardiac arrhythmias and obstructive sleep apnea. *Pneumologia.* 2015;64(1):18–22.
28. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):300–305.
29. Karamanzanis G, Panou F, Lazaros G, Oikonomou E, Nicolopoulos I, Mihaelidou M et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on myocardial performance in patient with obstructive sleep apnea. A conventional and tissue Doppler echocardiographic study. *Sleep Breath.* 2015;19(1):343–350.
30. Muller P, Grabowski C, Schiedat F, Shin DI, Dietrich JW, Mügge A et al. Reverse remodelling of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure: evidence from electromechanical and endocrine markers. *Heart, Lung and Circulation.* 2016;25(1):53–60. doi:10.1016/j.hlc.2015.05.004
31. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, Ayuela JM, Ballester E, Zamarrón C et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med.* 2008;9(6):660–665.
32. Escourrou P, Grote L, Penzel T, McNicholas WT, Verbraecken J, Tkacova R et al. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2015;24(6):730–738. doi:10.1111/jsr.12318

Информация об авторах

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Казаченко Александр Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Куликов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, профессор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Галактионов Денис Александрович — майор медицинской службы, адъюнкт кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Зубакова Мария Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Евсюков Константин Борисович — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

Author information

Alexei N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Propaedeutics and Internal Diseases, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov;

Alexander A. Kazachenko, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics and Internal Diseases, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov;

Alexander N. Kulikov, MD, PhD, DSc, Professor, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov, Professor, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Denis A. Galaktionov, MD, Major of the Medical Corps, Adjunct, Department of Propaedeutic and Internal Diseases, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov;

Maria V. Zubakova, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics and Internal Diseases, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov;

Konstantin B. Evsyukov, MD, Lieutenant-Colonel of the Medical Corps, Assistant, Department of Propaedeutics and Internal Diseases, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.015.39:616.12-008.331.1-092.9

Влияние солевой нагрузки на уровень обмена белка NAP-22 — мажорного субстрата протеинкиназы C — в гиппокампе и теменной коре крыс со спонтанной гипертензией

Н. З. Ключева¹, Е. Д. Руденко¹, А. С. Альдекеева^{1,2},
А. Ю. Плеханов³, Ю. И. Чернышев¹, О. С. Антонова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт аналитического приборостроения» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», Гатчина, Россия

Контактная информация:

Ключева Наталья Зиновьевна,
ФГБУН Институт физиологии
им. И. П. Павлова РАН,
наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург,
Россия, 199034.
E-mail: natklueva@mail.ru

Статья поступила в редакцию
06.07.16 и принята к печати 16.08.16.

Резюме

Цель исследования — изучить изменения уровня экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) NAP-22 и содержание этого белка в цитозоле нейронов гиппокампа и теменной коры крыс со спонтанной гипертензией после действия длительной солевой нагрузки (одного из диетарных факторов патогенеза артериальной гипертензии (АГ)). **Материалы и методы.** В работе использовали самцов крыс линий SHR и WKY до и после потребления 1-процентного раствора NaCl вместо питьевой воды. Уровень мРНК NAP-22 определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, а содержание белка NAP-22 и его изоформ — методом электрофореза с последующим иммуноблоттингом. **Результаты.** У крыс со спонтанной гипертензией (SHR) в теменной коре повышенное потребление NaCl значительно снижало уровень экспрессии мРНК NAP-22, причем сильнее, чем в гиппокампе; в нормотензивном контроле (WKY) это снижение было еще более выраженным. Содержание белка в теменной коре после солевой нагрузки снижалось в большей степени у крыс линии SHR, чем у их нормотензивного контроля. **Выводы.** Несмотря на то, что повышенное потребление поваренной соли и дефицит кальция в диете вызывают сходные изменения уровня артериального давления, внутриклеточные механизмы формирования АГ в этих двух моделях различны. Внутриклеточные сигнальные каскады, которые задействуются в нейронах различных структур головного мозга в условиях солевой нагрузки, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: спонтанная гипертензия, гиппокамп, теменная кора, солевая нагрузка, белок NAP-22; крысы линии SHR

Для цитирования: Ключева Н. З., Руденко Е. Д., Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю., Чернышев Ю. И., Антонова О. С. Влияние солевой нагрузки на уровень обмена белка NAP-22 — мажорного субстрата протеинкиназы C — в гиппокампе и теменной коре крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):325–331. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-325-331

Metabolism of the major protein kinase C substrate NAP-22 in hippocampus and parietal cortex of spontaneously-hypertensive rats: the impact of dietary salt load

N. Z. Klyueva¹, E. D. Rudenko¹, A. S. Aldekeeva^{1,2},
A. Y. Plekhanov³, Y. I. Chernyshev¹, O. S. Antonova²

¹ Pavlov Institute of Physiology, St Petersburg, Russia

² Institute for Analytical Instrumentation,
St Petersburg, Russia

³ St Petersburg Nuclear Physics Institute,
Gatchina, Russia

Corresponding author:

Natalya Z. Klyueva,
Pavlov Institute of Physiology Russian,
6 Makarova emb., St Petersburg,
199034 Russia.
E-mail: natklueva@mail.ru

Received 6 July 2016;
accepted 16 August 2016.

Abstract

Objective. To assess the changes in NAP-22 messenger ribonucleic acid (mRNA) expression level as well as NAP-22 protein content in hippocampus and in parietal cortex of spontaneously-hypertensive rats after long-term dietary salt load (nutritional factor of the arterial hypertension, HTN). **Design and methods.** We examined SHR and WKY male rats before and after 1 % NaCl consumption instead of drinking water. NAP-22 mRNA level was estimated using real time PCR, and the content of NAP-22 protein and its isoforms was evaluated by electrophoresis with subsequent immunoblotting. **Results.** In spontaneously-hypertensive rats, NAP-22 mRNA expression in parietal cortex significantly decreased after the salt load, the decrease was more profound in parietal cortex than in hippocampus and even more expressed in the normotensive control. After the salt load, NAP-22 protein level in parietal cortex decreased more in SHR rats than in the normotensive rats. **Conclusions.** Although both salt load and dietary calcium deficiency induce similar changes in blood pressure, intracellular mechanisms of developing HTN are different. Intracellular signaling cascades involved in the salt load model need further investigation.

Key words: spontaneous hypertension, hippocampus, parietal cortex, salt load, NAP-22, SHR rats

For citation: Klyueva NZ, Rudenko ED, Aldekeeva AS, Plekhanov AY, Chernyshev YI, Antonova OS. Metabolism of the major protein kinase C substrate NAP-22 in hippocampus and parietal cortex of spontaneously-hypertensive rats: the impact of dietary salt load. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):325–331. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-325-331

Введение

Одним из ведущих факторов патогенеза кальций-зависимых форм артериальной гипертензии (АГ) у людей и спонтанной гипертензии у крыс линии SHR являются генетически детерминированные изменения обмена кальция в клетке. Постоянно повышенный уровень кальция в цитоплазме у таких животных неизбежно вызывает изменения в функционировании кальций-зависимых каскадов передачи внутриклеточного сигнала [1–4]. При исследовании особенностей обмена регуляторных белков — мажорных субстратов протеинкиназы C

в различных отделах головного мозга крыс линии SHR это предположение подтвердилось, и мы обнаружили, что содержание NAP-22 и GAP-43 у спонтанно-гипертензивных крыс намного выше, чем в соответствующих структурах их нормотензивного контроля (линии WKY).

Недостаточное поступление кальция в организм неблагоприятно влияет на формирование и протекание АГ [5, 6]. Другим важнейшим фактором диеты, влияющим на устойчивое повышение артериального давления (АД), является избыточное потребление поваренной соли [7, 8]. Те изменения, которые про-

исходят при таком воздействии в почках, изучены достаточно полно [8], однако изменения, происходящие в этих условиях в структурах головного мозга, остаются малоизученными. Особенно это касается метаболизма белков — мажорных субстратов протеинкиназы С. Поэтому в данной работе мы исследовали особенности метаболизма белка NAP-22 при длительном повышенном потреблении поваренной соли в гиппокампе и теменной коре у крыс линии SHR и их нормотензивного контроля (крысы линии WKY).

Реакции организма на потребление NaCl могут варьировать в зависимости от других компонентов диеты, например, низкое потребление калия и кальция увеличивает чувствительность к NaCl, а высокое, наоборот, ослабляет развитие солечувствительной гипертензии [7]. На экспериментальных моделях показан генетический характер такой чувствительности. Также наблюдались, наряду с гипертензией, нарушения в деятельности различных отделов головного мозга. Мы показали, что дефицит кальция в диете затрагивает на таких моделях кальций-зависимые внутриклеточные сигнальные каскады [5], поэтому встает вопрос о внутриклеточных механизмах действия этого фактора, и о том, задействованы ли при этом те же внутриклеточные каскады, что и при дефиците кальция, или же механизмы в обоих случаях различны.

Материалы и методы

В эксперименте использовали по 10 взрослых самцов в качестве контроля (крысы линии WKY и SHR) и по 10 взрослых самцов тех же линий, получавших раствор NaCl в качестве опытной группы. Были использованы крысы-самцы массой $280,7 \pm 9,5$ г, в возрасте 90 дней. Животные содержались в клетке со свободным доступом к еде и воде в условиях 12-часового светового дня. В опытной группе крысы обеих линий получали 1-процентный раствор NaCl в течение 10 дней, а животные, которые служили контролем, получали обычную питьевую воду. При этом корм был сбалансирован в соответствии с нормами и содержал суточную норму потребления кальция, магния и поваренной соли.

Регистрация АД у всех животных производилась манжеточным методом перед началом эксперимента и по его окончании. Животному в индивидуальной камере на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ENEMA» (Швеция). Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Рассчитывалось среднее значение системного АД по результатам трех **последовательных** измерений.

По окончании опыта животных декапитировали под легким эфирным наркозом с последующим забором теменной коры и гиппокампа. Все исследования были проведены в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными, и с разрешения комиссии по биоэтике ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) NAP-22 определяли в пробах теменной коры крыс обеих групп. Отпрепарированные на льду фрагменты теменной коры и гиппокампа использовались для выделения тотальной мРНК (Quick-RNA™ MiniPrep Kit, Zymo Research). Обратная транскрипция осуществлялась с помощью комплекта реагентов «ОТ-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Все операции по термостатированию и проведению полимеразной цепной реакции в реальном времени проводились в амплификаторе АНК-32 (ИАП РАН). Использовались опубликованные последовательности праймеров к NAP-22 и флуоресцентные зонды (ЗАО «Синтол», Россия). В качестве внутреннего контроля использовали ген β -актина.

Для определения содержания белка NAP-22 и его изоформ белки из образцов гиппокампа или теменной коры (около 30 мг) экстрагировали раствором, содержащим 1 % тритон X-100 (1 мл), и эти экстракты фракционировали трихлоруксусной кислотой 1–10 % с последующим промыванием спиртом, затем ацетоном. Полученные препараты, обогащенные NAP-22, наносили на старт геле-электрофореза с додецилсульфатом натрия. При этом для раздельного выявления агрегированной и дезагрегированной форм NAP-22 пробы растворяли и наносили на форец в 7 М мочеvine (без ДДС-Na) [4]. По завершении электрофореза белки из геля электрофоретически переносили на поливинилидендифторидную мембрану. Избыточную сорбционную емкость мембраны исчерпывали вымачиванием в молоке (в течение 1 часа) и далее осуществляли иммунохимическую процедуру. Для этого мембрану с сорбированными белками выдерживали в растворе поликлональных кроличьих антител, полученных нами против электрофоретически чистого NAP-22 крысы (1:500, 10 часов, +5 °C), промывали физиологическим трис-буферным раствором (3 × 10 минут), далее выдерживали в растворе козьих антител против иммуноглобулина G кролика, меченных пероксидазой хрена (Sigma, 1:500, 1 час, 37 °C), и снова промывали ФБР (3 × 10 минут). Пероксидазную активность на мембране выявляли способом усиленной хемилюминесценции.

Сравнительная оценка содержания белка осуществлялась посредством анализа оцифрованных

данных иммуноблоттинга с помощью программы ScanDens, имеющей распространение в сети, как было описано нами ранее [9]. Этот метод является полуколичественным и позволяет сравнивать содержание конкретного антигена (в нашем случае – конкретной изоформы NAP-22) только на одной и той же электрофореграмме. При этом содержание белка NAP-22 в пробах оценивалось в процентах (за 100 % процентов принимался показатель, соответствующий максимальному значению).

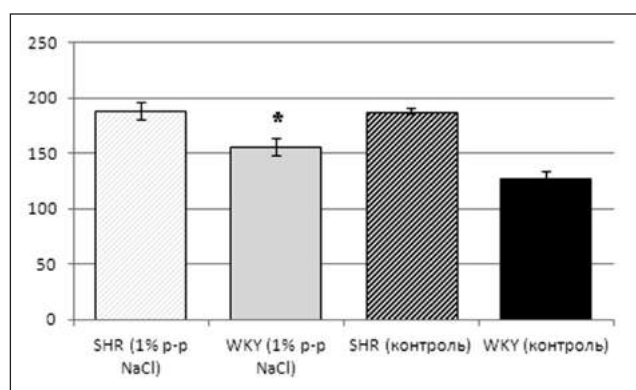
Статистическая обработка

Разницу в экспрессии мРНК NAP-22 и в содержании изоформ NAP-22 оценивали по методу Вилкоксона–Манна–Уитни с использованием стандартного программного обеспечения. Значимыми считали различия, вероятность которых превосходила 95 % (в минимальном случае $n = 7$, $U = 0$). Для усреднения параметрических признаков использованы средние и средние отклонения.

Результаты

Полученные результаты представлены на рисунках 1, 2 и 3. На рисунке 1 показаны изменения АД после длительного потребления NaCl у крыс линии SHR (слева) и WKY (справа). У крыс со спонтанной гипертензией отмечался высокий уровень системного АД (до эксперимента 188 ± 3 и 188 ± 8 мм рт. ст. после его окончания), в то время как у крыс WKY исходные данные составляли 127 ± 6 мм рт. ст., а после эксперимента 156 ± 8 мм рт. ст., то есть диета с повышенным содержанием NaCl вызывала

Рисунок 1. Средние значения артериального давления у крыс линии SHR и WKY до и после длительного повышенного потребления NaCl



Примечание: * — статистически значимое различие ($p < 0,01$) уровня артериального давления у крыс линии WKY до и после эксперимента. Значения артериального давления представлены в мм рт. ст. по оси ординат, заштрихованный и черный столбики представляют исходные значения артериального давления, более светлые — после эксперимента. Данные представлены в виде средних значений с ошибками средних ($M \pm m$).

умеренную гипертензию у животных нормотензивной линии.

Уровень экспрессии мРНК NAP-22 в теменной коре и в гиппокампе до и после проводимого эксперимента представлен на рисунке 2. В гиппокампе у крыс линии SHR повышенное потребление NaCl незначительно снижает уровень экспрессии мРНК NAP-22. У крыс линии WKY в гиппокампе, напротив, этот фактор приводит к значимому повышению уровня экспрессии мРНК белка NAP-22, в то время как в контроле экспрессия мРНК этого белка не была выявлена.

В теменной коре диета с повышенным содержанием NaCl снижает уровень экспрессии мРНК NAP-22 как у крыс линии SHR (на $9,7 \pm 2,3$ %, $p < 0,01$), так и у крыс линии WKY (на $19,3 \pm 3,6$ %, $p < 0,01$).

На рисунке 3 представлены данные о содержании агрегированной и дезагрегированной форм белка NAP-22 в гиппокампе и теменной коре у крыс линий SHR и WKY до и после повышенного потребления NaCl, полученные методом электрофореза.

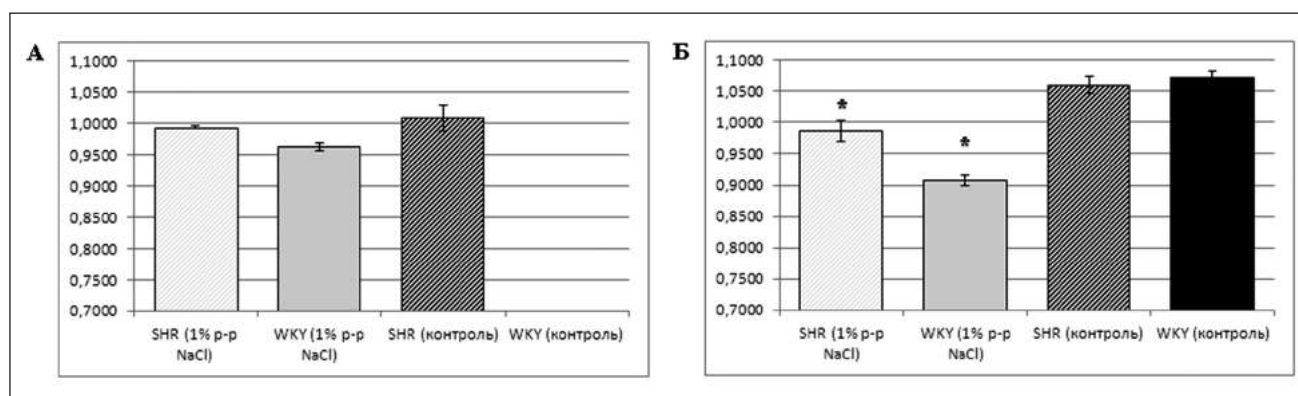
Приведенные иллюстрации оцифрованных данных иммуноблоттинга, полученных методом электрофореза с последующим иммуноблоттингом, являются типичными для всех исследованных животных. По данным денситометрии в гиппокампе за 100 процентов был принят показатель, соответствующий повышенному потреблению NaCl у крыс линии SHR, превышающий контроль лишь незначительно (10%). У крыс линии WKY уже в контроле содержание белка было ниже (45 %), повышенное потребление NaCl снижало его до 10%. У крыс линии SHR в гиппокампе повышенное потребление поваренной соли в первую очередь изменяет распределение агрегированной и дезагрегированной форм белка NAP-22 в клетке в пользу агрегированной. Обнаруженное нами незначительное снижение уровня экспрессии мРНК этого белка у крыс линии SHR на его содержание в клетке существенно не влияло. У крыс линии WKY этот фактор снижал содержание не только агрегированной, но и дезагрегированной форм белка в клетке.

В клетках теменной коры за 100 процентов был принят показатель, соответствующий нормальному потреблению NaCl крысами линии SHR. Повышенное потребление соли крысами линии SHR снижало его на 15 %, а у крыс линии WKY эффект отсутствовал.

Обсуждение

Межлинейные различия в уровнях экспрессии мРНК NAP-22 в гиппокампе обнаруживались и в условиях нормального потребления NaCl:

Рисунок 2. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 (в относительных единицах) в гиппокампе (А) и в теменной коре (Б) крыс линии SHR и WKY до и после повышенного потребления NaCl



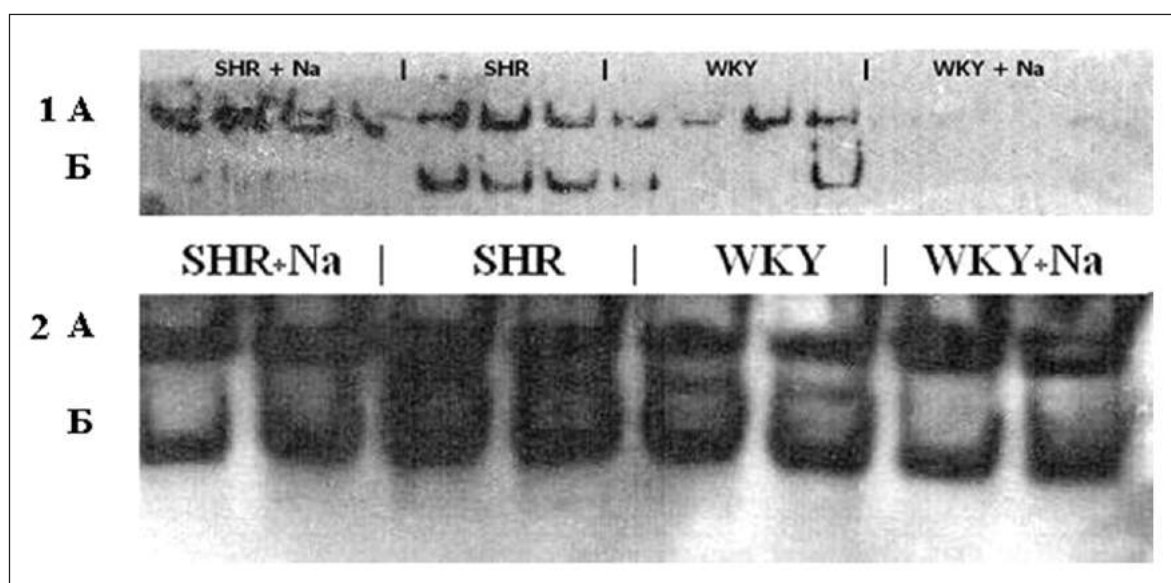
Примечание: * — статистически значимые различия между опытом и контролем ($p < 0,05$). Данные представлены в виде средних и ошибок среднего ($M \pm m$).

у нормотензивных крыс экспрессия отсутствовала, а у гипертензивных крыс мРНК NAP-22, напротив, была обнаружена. Потребление поваренной соли также воздействовало на уровень экспрессии мРНК NAP-22 различным образом у крыс разных линий: у крыс со спонтанной гипертензией мы обнаружили только тенденцию к снижению уровня мРНК этого белка, а не статистически значимые изменения, а у крыс линии WKY, напротив, выявился существенный рост этого показателя ($p < 0,01$). При исследовании содержания белка в цитозоле методом электрофореза мы рассматривали две его формы (агрегированную и неагрегированную). Оказалось, что, как и в случае экспрессии его мРНК, здесь имеются межлинейные различия. До начала действия солевой нагрузки у крыс ли-

нии WKY содержание белка NAP-22 в цитозоле было ниже, чем у крыс линии SHR, и это касалось обеих форм белка. Солевая нагрузка вызывала резкое снижение (вплоть до исчезновения у крыс линии WKY) содержания этого белка в цитозоле (у крыс линии SHR исчезла неагрегированная форма белка).

В теменной коре у крыс обеих линий наблюдалась схожая картина — повышенное потребление NaCl вызывало снижение уровня экспрессии (более выраженное у крыс линии WKY, $p < 0,01$) и значимое ($p < 0,05$), но менее выраженное у крыс линии SHR. Содержание белка NAP-22 в клетке при действии солевой нагрузки изменялось мало, и это касалось как агрегированной, так и неагрегированной форм белка.

Рисунок 3. 1. Содержание агрегированной (А) и дезагрегированной (Б) форм NAP-22 в гиппокампах крыс линий WKY и SHR. 2. Содержание агрегированной (А) и дезагрегированной (Б) форм NAP-22 в теменной коре крыс линий WKY и SHR



Примечание: Представлены данные электрофореза с последующим иммуноблоттингом.

Таким образом, полученные данные существенно отличаются от тех, которые мы получили при исследовании влияния дефицита кальция в диете на уровень обмена белка NAP-22 при АГ [4, 8]. Тогда мы отмечали, наоборот, возрастание содержания белка NAP-22 в клетке и экспрессии его мРНК в условиях развития гипертензии.

Самым удивительным при воздействии повышенного потребления NaCl на обмен белка NAP-22 в структурах головного мозга крыс являются разнонаправленные изменения уровня экспрессии его мРНК, с одной стороны, и содержания его в цитозоле, с другой стороны. Это может означать нарушение баланса между процессами экспрессии генов этого белка, процессами его трансляции и последующей деградации самого белка. В соответствии с литературными данными [10] от 15 до 70 процентов изменений уровня белка может быть объяснено посттранскрипционной и посттрансляционной регуляцией, то есть эти процессы и процессы деградации белка могут играть даже доминирующую роль в регуляции уровня экспрессии. Случаи, при которых наблюдается отсутствие корреляции между уровнем экспрессии и содержанием уже синтезированного белка, отмечаются и другими авторами [11].

Выводы

Таким образом, мы можем сделать следующие выводы:

1. Два диетарных фактора (дефицит кальция в диете и солевая нагрузка), играющие важнейшую роль в патогенезе АГ, вызывая сходные изменения уровня АД, реализуются через разные внутриклеточные механизмы.
2. Внутриклеточные сигнальные каскады, задействованные в нейронах различных структур головного мозга в условиях солевой нагрузки, требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Wayman GA, Tokumitsu H, Davare MA, Soderling TR. Analysis of CaM-kinase signaling in cells. *Cell calcium*. 2011;50(1):1–8.
2. Nieves-Cintrón M, Amberg GC, Navedo MF, Molkentin JD, Santana LF. The control of Ca²⁺ influx and NFATc3 signaling in arterial smooth muscle during hypertension. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(40):15623–15628.
3. Zicha J, Kuneš J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1227–1282.

4. Плеханов А. Ю., Антонова О. С., Петрова Е. И., Резник С. Я., Ключева Н. З. Изменения обмена регуляторного белка мозга NAP-22 у крыс со спонтанной гипертензией и крыс линии WKY на ранних этапах постнатального онтогенеза, рожденных и выращенных самками при дефиците экзогенного кальция. Доклады академии наук. 2013;452(2):233–237. [Plekhanov AY, Antonova OS, Petrova EI, Reznik SY, Klyueva NZ. The changes in metabolism of the regulatory brain protein NAP-22 at the early stages of postnatal ontogeny in spontaneous hypertensive and WKY rats born to females fed with calcium-deficient diet. *Doklady Akademii Nauk = The Reports of the Academy of Sciences, Biological Sciences*. 2013;452(1):261–265. In Russian].

5. Чурина С. К., Ключева Н. З., Антонова О. С., Руденко Е. Д., Петрова Е. И., Макаров В. Л. и др. Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор). Артериальная гипертензия. 2015;20(5):342–348. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-342-348 [Tchurina SK, Klueva NZ, Antonova OS, Rudenko ED, Petrova EI, Makarov VL et al. Genetically determined mechanisms of arterial hypertension related to dietary calcium deficiency (parathyroid hypertensive factor). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(5):342–348. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-342-348. In Russian].

6. McCarron DA. Calcium in the pathogenesis and therapy of human hypertension. *Am J Med*. 1985;78(suppl. 2B):27–34.

7. Kotchen TA, Cowley AW, Frohlich ED. Salt in health and disease — a delicate balance. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1229–1237.

8. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2005;85(2):679–715.

9. Антонова О. С., Плеханов А. Ю., Петрова Е. И., Резник С. Я., Ключева Н. З. Структурные изменения белка NAP-22 — основного субстрата протеинкиназы C при кальций-зависимых формах артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2011;17(4):38–46. [Antonova OS, Plekhanov AY, Petrova EI, Reznik SY, Klueva NZ. Structural modifications of NAP-22 in the brain of spontaneously hypertensive rats. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2011;17(4):38–46. In Russian].

10. de Sousa Abreu R, Penalva LO, Marcotte EM, Vogel C. Global signatures of protein and mRNA expression levels. *Molecular BioSystems*. 2009;5(12):1512–1526.

11. Kendrick N. A gene's mRNA level does not usually predict its protein level. Kendrick Laboratories, Inc., Madison, WI. 2014.

Информация об авторах:

Ключева Наталия Зиновьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН;

Руденко Егор Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН;

Альдекеева Анна Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, инженер лаборатории методов и приборов иммунного и генетического анализа ФГБУН Институт аналитического приборостроения РАН;

Плеханов Антон Юрьевич — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биополимеров ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова;

Чернышев Юрий Игоревич — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН;

Антонова Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории методов и приборов иммунного и генетического анализа ФГБУН Институт аналитического приборостроения РАН.

Author information

Natalya Z. Klyueva, PhD, Senior Researcher, Cardiology Laboratory, Pavlov Institute of Physiology;

Egor D. Rudenko, Junior Researcher, Cardiology Laboratory, Pavlov Institute of Physiology;

Anna S. Aldekeeva, Junior Researcher, Cardiology Laboratory, Pavlov Institute of Physiology, Engineer, Laboratory of Methods and Instruments for Genetic and Immunoassay Analysis, Institute for Analytical Instrumentation;

Anton Y. Plekhanov, PhD, Researcher, Laboratory of Biopolymers, Petersburg Nuclear Physics Institute;

Yuri I. Chernyshev, Junior Researcher, Cardiology Laboratory, Pavlov Institute of Physiology;

Olga S. Antonova, PhD, Researcher, Laboratory of Methods and Instruments for Genetic and Immunoassay Analysis, Institute for Analytical Instrumentation.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.728.3:612.143:618.173

Оценка влияния остеоартроза коленных суставов на суточный профиль артериального давления у женщин в постменопаузе

Н. В. Изможерова, А. А. Попов,
Н. А. Гетманова, Е. И. Гаврилова
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Екатеринбург, Россия

Контактная информация:
Изможерова Надежда Владимировна,
ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ,
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург,
Россия, 620028.
Тел./факс: +7(343)240–63–05.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
25.12.16 и принята к печати 24.05.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить особенности суточного профиля артериального давления (АД) у женщин с остеоартрозом (ОА) коленных суставов. **Материалы и методы.** В исследование случай-контроль на основе добровольного информированного согласия включены 30 женщин с артериальной гипертензией (АГ), имевшие ОА с выраженным болевым синдромом, контрольная группа — 30 женщин с АГ, не предъявлявшие жалоб на боли в суставах. Все пациентки не получали антигипертензивной терапии на момент включения. Медиана возраста в группе с ОА составила 58 лет (25–75 %: 55,0–61,0), длительность менопаузы 8 лет (25–75 %: 4–12), в группе без ОА 56 лет (25–75 %: 52,0–6,0). **Результаты.** При офисном измерении АД не выявлено зависимости уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) от наличия ОА. Суточное мониторирование АД (СМАД) выявило более высокие значения индекса времени САД днем и САД ночью, большую вариабельность САД и ДАД днем и ночью, среднего и пульсового АД, более высокие показатели максимального среднего АД, а также недостаточное снижение АД ночью у больных ОА. **Заключение.** Выявленные изменения могут вносить существенный вклад в прогрессирование поражений органов-мишеней и способствовать развитию ассоциированных клинических состояний, поэтому СМАД является необходимым компонентом обследования и лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, хроническая боль, менопауза, женщины, суточное мониторирование артериального давления

Для цитирования: Изможерова Н. В., Попов А. А., Гетманова Н. А., Гаврилова Е. И. Оценка влияния остеоартроза коленных суставов на суточный профиль артериального давления у женщин в постменопаузе. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):332–339. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-332-339

Knee osteoarthritis: influence on circadian blood pressure profile in postmenopausal women

N. V. Izmozherova, A. A. Popov,
N. A. Getmanova, E. I. Gavrilova
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Corresponding author:
Nadezhda V. Izmozherova,
Ural State Medical University,
3 Repin street, Ekaterinburg,
620028 Russia.
Phone/fax: +7(343)240-63-05.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Received 25 December 2016;
accepted 24 May 2017.

Abstract

Objective. To assess features of circadian blood pressure profile in ambulatory female patients with knee osteoarthritis (OA). **Design and methods.** In case control study 60 postmenopausal female out-patients were recruited from those undergoing ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). All patients signed the informed consent. All women had arterial hypertension (HTN) with no antihypertensive treatment reported by the inclusion date. Main group (30 women, median age 58 years; 25–75 %: 55,0–61,0) had HTN and OA. Control group (30 women, median age 56 years; 25–75 %: 52,0–60,0) had HTN and no OA criteria. **Results.** Office blood pressure (BP) did not differ between the groups. However, ABPM showed higher average BP in the group with OA. Higher time index for both systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) during daytime and nighttime, SBP and DBP higher variability, as well as insufficient nighttime PB decrease were found in OA patients. **Conclusions.** Our findings provide additional explanation of the target organ involvement in hypertensive postmenopausal women and confirm the need to perform ABPM in hypertensive OA patients.

Key words: osteoarthritis, comorbidity, chronic pain, females, menopause, arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Getmanova NA, Gavrilova EI. Knee osteoarthritis: influence on circadian blood pressure profile in postmenopausal women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(4):332–339. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-332-339

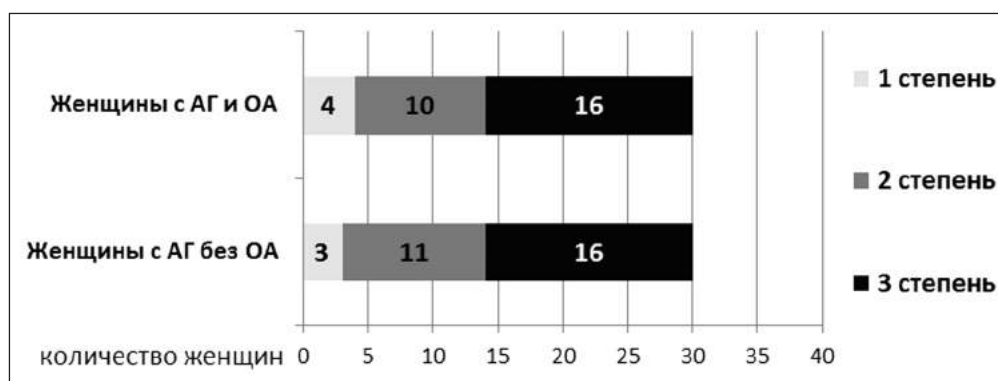
Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) и остеоартроза (ОА) в популяции приводит к их частому сочетанию [1–4]. Оба этих заболевания имеют общие факторы риска, среди которых наибольшее значение имеют ожирение и низкая физическая активность. Среди общих патогенетических механизмов развития типично наличие инсулинорезистентности, тесно взаимосвязанной с факторами риска, а также повышенного тонуса симпатoadреналовой системы [5]. Данное сочетание наиболее характерно для женщин, причем дебют обоих заболеваний приходится на период перименопаузы, что позволяет говорить о роли де-

фицита эстрогенов и гестагенов в развитии обоих патологических процессов [6].

Цель исследования — оценить особенности суточного профиля артериального давления (АД) у постменопаузальных женщин с ОА.

Материалы и методы

В исследование случай-контроль на основе добровольного информированного согласия включены 30 женщин с АГ, имевшие ОА коленных суставов с выраженным болевым синдромом (альгофункциональный индекс Лекена 8 и более баллов), контроль-

Рисунок 1. Распределение женщин по степени артериальной гипертензии $\chi^2 = 0,190$, $p = 0,909$ 

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОА — остеоартроз.

ную группу составили 30 женщин с АГ, не предъявлявшие жалоб на боли в суставах. Все пациентки не получали постоянной антигипертензивной терапии как минимум 4 недели, несмотря на наличие показаний (наличие поражения органов-мишеней). В исследование были включены пациентки, самостоятельно отменившие или никогда не получавшие лечения. Согласно оцененной медицинской документации, диагноз АГ был верифицирован ранее, причем более чем у 50% обследованных отмечались подъемы систолического АД (САД) свыше 180 мм рт. ст., что позволяло установить наличие третьей степени АГ (рис. 1). Причиной отмены антигипертензивной терапии явилось выраженное колебание АД в течение суток, что рассматривалось как показание к проведению суточного мониторинга АД (СМАД).

Медиана возраста в группе с ОА составила 58 лет (25–75%: 55,0–61,0), длительность постменопаузы 8 лет (25–75%: 4,0–12,0), в группе без ОА 7 лет (25–75%: 2,5–10,0; $p = 0,135$). Сбор анамнеза осуществляли с помощью унифицированного протокола. Обследование включало общий клинический осмотр, измерение массы тела, роста, расчет индекса массы тела. Диагностика АГ проводилась согласно Европейским рекомендациям по профилактике и лечению артериальной гипертензии 2013 года, оценивалось наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [7]. Офисное измерение АД проводилось осциллометрическим сфигмоманометром Omron M6 Comfort, калиброванным в технической лаборатории. Перед измерением АД пациентки находились в положении сидя в спокойной обстановке не менее 5 минут. Исключалось употребление кофе и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием, курение в течение 2 часов до измерения АД; отменялся прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли. При измерении исполь-

зовалась стандартная манжета шириной 12–13 см и длиной 35 см, при окружности плеча > 32 см использовалась манжета больших размеров. Манжета находилась на уровне сердца. АД измерялось на обеих руках, ориентировались на более высокие показатели АД, далее АД измерялось два раза с интервалом в 1–2 минуты, в положении сидя; если первые два значения существенно различались, измерение повторялось, в этом случае рассчитывалось среднее значение АД.

Всем женщинам было проведено СМАД системой «BP LAB» («Петр Телегин», Россия; медицинский соисполнитель разработки — ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, руководитель отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова — профессор А. Н. Рогоза). Измерение АД проводилось в течение суток осциллометрическим методом с использованием заданного режима: измерения проводились по стандартной методике [8] в течение 24 часов с интервалом 15 минут днем и 30 минут ночью. ОА диагностировали согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов [9, 10].

Тяжесть менопаузального синдрома оценивали в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ), позволяющего оценить нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов. Сумма баллов по группам составляет значение ММИ. Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — средней степени тяжести КС, от 31 и более — тяжелой КС. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы оценивались однотипно. Интенсивность боли в су-

ставах оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли. Для всех пациенток рассчитывали индекс полиморбидности Чарлсона [11]. Уровень физической активности у обследованных был низким, из исследования были исключены пациентки, постоянно принимавшие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), на момент исследования ни одна из женщин не получала хондропротекторов.

Статистическая обработка проведена с помощью статистических пакетов EpiCalc 2000, v.1.02, Statistica 6.0. Описательная статистика включала расчеты медиан, 25-го и 75-го перцентилей. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы № 6 Екатеринбург.

Результаты

По уровням САД и диастолического АД (ДАД), измеренным на приеме, различий между группами не выявлено. Обращает на себя внимание невысокий уровень офисного АД в обеих группах. Практически у всех обследованных зарегистрирована избыточная масса тела или ожирение 1-й степени. Однако у женщин с ОА индекс массы тела был выше и сочетался с более высоким значением окружности талии, что свидетельствует об абдоминальном распределении жировой ткани (табл. 1). Медиана индекса Чарлсона в группе без ОА составила 2 (2–4), в группе с ОА — 4 (4–5), $p = 0,014$. Таким образом,

ОА значимо чаще сочетался с другими коморбидными заболеваниями, а не только с АГ. У женщин с ОА отмечены более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома по сравнению с женщинами без ОА: у них чаще наблюдались выраженные нейровегетативные, психоэмоциональные и обменно-эндокринные расстройства. При этом следует обратить внимание, что наличие менопаузального синдрома не учитывается при расчете индекса Чарлсона и также вносит свой вклад в формирование коморбидной патологии.

Результаты СМАД представлены в таблицах 2, 3, 4. При обследовании не было выявлено высоких средних значений АД как за сутки в целом, так и отдельно для дневного и ночного периода времени. Между тем обращает на себя внимание наличие в группе ОА более высокого индекса времени САД, превышающего 30 % и составившего соответственно 52,0 % (25,0–74,0) в дневное и 70,0 % (43,0–90,0) в ночное время. Несмотря на то, что практически все пациентки предъявляли жалобы на выраженные колебания АД в течение суток, вариабельность как САД, так и ДАД в ночное и дневное время была невысокой, хотя у пациенток с ОА регистрировались значимо большие показатели по сравнению с лицами без ОА. Медианы минимального САД и ДАД составили в группе ОА соответственно 105,0 и 55,5 мм рт. ст., в группе без ОА — 104,0 и 56 мм рт. ст. Кроме того, отмечены достаточно высокие показатели пульсового АД

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП: МЕДИАНЫ (25–75-й ПРОЦЕНТИЛИ)

Показатель	Группа ОА (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Возраст, годы	58,0 (55,0–61,0)	56,0 (52,0–60,0)	0,123
САД (офисное), мм рт. ст.	133,0 (126,3–153,0)	145,0 (124,0–158,8)	0,445
ДАД (офисное), мм рт. ст.	81,0 (80,0–95,0)	85,0 (80,0–92,3)	0,905
ЧСС, ударов в минуту	93,0 (79,0–101,0)	90,5 (75,3–98,8)	0,301
Масса тела, кг	85,0 (70,0–93,0)	78,5 (69,9–84,8)	0,193
ИМТ, кг/м ²	33,3 (28,7–36,6)	30,12 (26,7–32,6)	0,019
ОТ, см	103,0 (90,0–107,0)	93,0 (85,9–100,3)	0,027
ОБ, см	115,0 (103,0–121,0)	111,0 (106,0–115,3)	0,156
Нейровегетативные симптомы, баллы	20,0 (17,0–23,5)	13,0 (10,5–17,5)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	10,0 (8,0–12,0)	6,0 (4,0–8,0)	< 0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	14,0 (10,0–15,5)	7,0 (4,0–10,0)	< 0,001
ММИ, баллы	43,0 (38,—48,0)	28,0 (22,5–32,0)	< 0,001
Индекс Лекена (коленный сустав), баллы	12,0 (9,0–17,0)	0,0 (0,0–0,0)	< 0,001
ВАШ боли в суставах, баллы	6,0 (4,0–8,0)	2,0 (0,0–3,3)	< 0,001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	4,0 (4,0–5,0)	2 (2,0–4,0)	0,014

Примечание: ОА — остеоартроз; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ММИ — модифицированный менопаузальный индекс; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Таблица 2

**СРЕДНИЕ ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ:
МЕДИАНЫ (25–75-й ПРОЦЕНТИЛИ)**

АД, мм рт. ст.	Группа ОА (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
Среднее САД	135,5 (127,8–143,0)	133,0 (123,5–141,0)	0,326
Среднее ДАД	80,0 (76,8–87,5)	82,0 (74,8–86,3)	0,973
Среднее АД	101,0 (94,8–107,7)	103,0 (95,0–106,0)	0,884
Среднедневные показатели СМАД			
Среднее САД	137,0 (132,0–145,0)	135 (128–144,5)	0,599
Среднее ДАД	83,0 (79,0–89,0)	85 (79,5–90)	0,795
Средненочные показатели СМАД			
Среднее САД	125,0 (116,0–142,0)	124,0 (114,0–133,0)	0,610
Среднее ДАД	75,0 (71,0–80,0)	72,0 (65,0–79,0)	0,296

Примечание: АД — артериальное давление; ОА — остеоартроз; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Таблица 3

**ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ:
МЕДИАНЫ (25–75-й ПРОЦЕНТИЛИ)**

АД, мм рт. ст.	Группа ОА (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Утренний подъем			
САД	37,5 (19,5–49,5)	46,0 (29,0–55,0)	0,632
ДАД	35,0 (21,3–42,5)	37,0 (33,5–43,0)	0,345
Максимальное АД			
САД	179,0 (169,3–190,8)	176,0 (158,0–192,3)	0,404
ДАД	119,5 (110,0–133,5)	113,0 (107,8–121,0)	0,083
Среднее	147,0 (132,5–157,8)	139,0 (122,0–150,0)	0,048
Минимальное АД			
САД	105,0 (96,8–110,0)	104,0 (88,0–108,5)	0,279
ДАД	55,5 (48,8–62,5)	56,0 (48,5–62,5)	0,957
Среднее	69,0 (63,8–79,3)	71,0 (62,0–80,0)	0,518
Пульсовое АД			
Среднее суточное	53,0 (49,0–57,5)	51,0 (44,0–56,5)	0,197
Минимальное	28,0 (23,8–34,8)	34,0 (23,0–37,3)	0,616
Максимальное	86,0 (72,5–96,5)	80,0 (64,5–95,8)	0,231
Среднедневные показатели вариабельности			
САД	16,0 (13,0–19,0)	14,0 (11,0–17,0)	0,049
ДАД	12,0 (10,0–17,0)	10,0 (8,5–12,0)	0,030
Средненочные показатели вариабельности			
САД	13,0 (9,0–16,0)	11,0 (7,2–14,5)	0,015
ДАД	10,0 (9,0–12,0)	8,0 (6,0–10,0)	0,005
Утренний подъем			
САД	46,0 (29,0–55,0)	37,5 (19,5–49,5)	0,632
ДАД	37,0 (33,5–43,0)	35,0 (21,3–42,5)	0,345

Примечание: АД — артериальное давление; ОА — остеоартроз; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

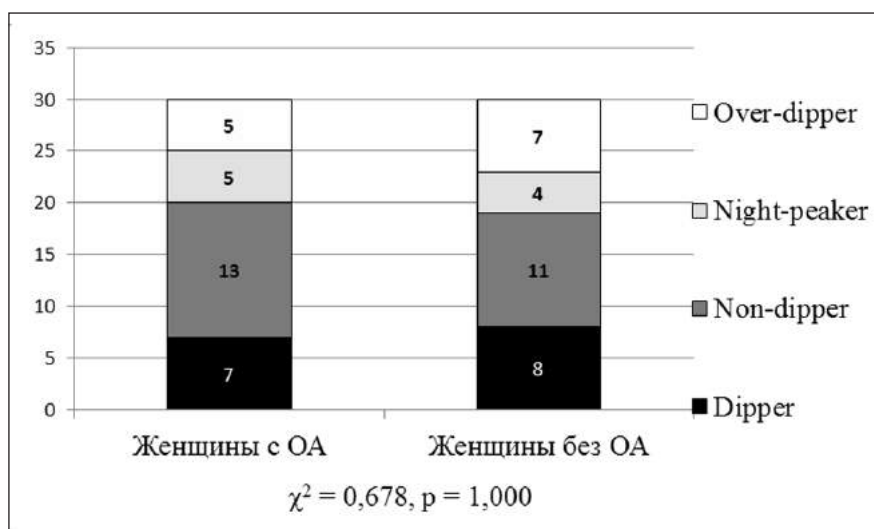
Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ НАГРУЗКИ В СУТОЧНОМ ПРОФИЛЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ:
МЕДИАНЫ (25–75-й ПРОЦЕНТИЛИ)**

ИВ, %	Группа ОА (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Среднедневные показатели СМАД			
ИВ САД	52,0 (25,0–74,0)	24 (14,5–57,5)	0,039
ИВ ДАД	26,0 (14,0–53,0)	35,0 (9,5–46)	0,648
Средноночные показатели СМАД			
ИВ САД	70,0 (43,0–90,0)	30,0 (6,0–74,0)	0,015
ИВ ДАД	48,0 (32,0–69,0)	31,0 (13,5–65,9)	0,156

Примечание: ИВ — индекс времени; ОА — остеоартроз; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Суточные профили артериального давления



Примечание: ОА — остеоартроз.

в обеих группах, превышающие 50 мм рт. ст. Следует отметить, что большая вариабельность АД, выявленная в группе ОА, может свидетельствовать о существенном влиянии данного заболевания на суточный профиль АД.

Значения среднего АД максимального также были существенно выше у женщин с ОА (табл. 2). Статистически значимых различий в суточном ритме АД выявлено не было, во всех группах преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper), что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Следует отметить, что только у четверти пациенток выявлен нормальный суточный профиль АД (рис. 2). Суточный индекс САД составил для группы ОА 10,0% (4,0–14,0%), для контрольной группы — 9,0% (0,0–16,5%), $p = 0,930$; ДАД соответственно 10,0% (7,0–15,0%) и 13,0% (3,5–20,0%), $p = 0,413$.

Обсуждение

Целесообразность использования тех или иных методов лечения представляет собой наиболее сложный вопрос, требующий ответа практикующего врача. Нередко назначенное лечение может оказаться либо малоэффективным, либо сопровождаться развитием нежелательных явлений. ОА и сердечно-сосудистые заболевания часто ассоциированы друг с другом и влияют на качество проводимого лечения [6]. Для периода перименопаузы характерно выраженное колебание АД от высоких до низких значений, что крайне затрудняет подбор антигипертензивной терапии [12]. Низкая физическая активность, обусловленная болью в суставах при движении, увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и значимо сокращает продолжительность жизни [13]. Хроническое субклинически выраженное воспаление, характерное для ОА, может приводить к увеличению жесткости

сосудистой стенки и нарушению суточного профиля АД [14]. Прием НПВП, часто без консультации с врачом, также оказывает влияние на увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку прием НПВП приводит к повышению АД в среднем на 5,0 мм рт. ст., преимущественно диастолического, за счет подавления системного и локального внутрипочечного синтеза простагландинов [15–17].

Патологические суточные профили АД при сочетании ОА и АГ уже описывались ранее [15]. В нашем исследовании были выявлены более высокая вариабельность САД, значения индексов нагрузки САД как в дневное, так и в ночное время, превышающее 30% именно в группе с ОА, причем данные изменения могут быть расценены как патологические [18, 19]. Обследованным пациенткам антигипертензивная терапия была показана, так как у них выявлялось поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка, утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий и наличия асимптомных бляшек в них, что в свою очередь свидетельствовало о прогрессирующем характере заболевания [12]. Особенности течения АГ у пациентов с коморбидной патологией являются предметом достаточно широкого обсуждения [20], однако следует отметить, что при патологии опорно-двигательного аппарата принято считать, что наибольшее влияние оказывает прием НПВП. Между тем даже в случаях, когда у пациента нет потребности в их постоянном приеме, выявляются факторы, которые способны оказывать негативное влияние на суточный профиль АД и как следствие — на прогрессирование поражения органов-мишеней. Высокие значения альгофункционального индекса Лекена — интегрального показателя оценки тяжести ОА (большие ограничения физической активности, наличие болевого синдрома в ночное время) могут рассматриваться как один из существенных факторов наряду с более тяжелыми проявлениями менопаузального синдрома, которые часто ассоциированы с более выраженными клиническими проявлениями ОА [6, 18].

Выводы

1. Несмотря на то, что при офисном измерении АД не выявлено зависимости уровня САД и ДАД от наличия суставного синдрома, проведенное СМАД позволило выявить при ОА более высокие показатели индекса времени САД днем и САД ночью, большую вариабельность САД и ДАД днем и ночью, среднего и пульсового АД, более высокие значения максимального среднего АД, а также недостаточное снижение АД ночью.

2. Выявленные изменения могут вносить существенный вклад в прогрессирование поражения

органов-мишеней и способствовать развитию ассоциированных клинических состояний, поэтому использование СМАД является необходимым компонентом при обследовании и лечении данной категории пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Le TK, Montejano LB, Cao Z, Zhao Y, Ang D. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. *J Pain Res.* 2012;5:23–30. doi:10.2147/JPR.S27275
2. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(4):255–263.
3. Маколкин В. И., Пак Ю. В., Меньшикова И. В. Коксартроз — вопросы этиологии, эпидемиологии, клинических проявлений и новых подходов к лечению. *Тер. арх.* 2007;79(1):81–85. [Makolkin VI, Pak JuV, Men'shikova IV. Coxarthrosis: etiology, epidemiology, clinical manifestations and new approaches to therapy. *Ter Arkh.* 2007;79(1):81–85. In Russian].
4. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология.* 2007;1:4–7. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Prevention of cardiovascular diseases — real way to improvement of demographic situation in Russia. *Kardiologiya.* 2007;1:4–7. In Russian].
5. Druley YA, Stephens MA, Martire LM, Ennis N, Wojno WC. Emotional congruence in older coping — with wives' osteoarthritis: exacerbating effects of pain behavior. *Psychol Aging.* 2003;18(3):406–414.
6. Изможерова Н. В., Попов А. А. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии с манифестным остеоартрозом коленных суставов. *Российский кардиологический журнал.* 2006;5:60–64. [Izmozherova NV, Popov AA. Cardiovascular diseases frequency in menopausal women with knee osteoarthritis. *Russkiy Kardiologicheskyy Zhurnal = Russian Cardiology Journal.* 2006;5:60–64. In Russian].
7. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357.
8. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методологические аспекты и клиническое значение: под ред. В. С. Моисеева. М., 1999. 234 с. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YV. Monitoring of blood pressure: methodological aspects and clinical significance: ed. by Moiseev VS. Moscow, 1999. 234 p. In Russian].
9. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039–1049.
10. Лесняк О. М. Руководство по ведению больных с остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей врачом общей практики (участковым терапевтом): руководство для врачей: под ред. О. М. Лесняк, А. А. Попова, Д. М. Максимова, П. С. Пухтинской. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 144 с. [Lesnyak OM. Guidelines for the management of patients with osteoarthritis of the large joints of the lower limbs by General practitioner: guide for physicians: ed. by OM Lesnyak, AA Popov, DM Maksimov, PS Pukhtinskaya. M.: GEOTAR-Media; 2016. 144 p. In Russian].

11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.

12. Изможерова Н. В. Артериальная гипертензия в перименопаузе: тактика амбулаторного ведения. *Здравоохранение Урала.* 2002;11:27–31. [Izmozherova NV. Arterial hypertension in perimenopause. *Zdravookhranenie Urala = Public Health of the Urals.* 2002;11:27–31. In Russian].

13. Landi F, Liperoti R, Russo A, Capoluongo E, Barillaro C, Pahor M et al. Disability, more than multimorbidity, was predictive of mortality among older persons aged 80 years and older. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):752–9. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.09.007

14. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in [patho-physiology](#) and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews. Rheumatology.* 2010;6(11):625–35.

15. Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. *Br Med J Open.* 2013;3(5): e002624. doi:10.1136/bmjopen-2013-002624

16. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *J Am Med Assoc.* 2006;296(13):1633–1644.

17. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J.* 2011;342:7086. doi:10.1136/bmj.c7086

18. Алексеев Е. Ю., Говорин А. В. Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом. *Современные проблемы ревматологии.* 2012;4(4):53–60. [Alekseenko EU, Govorin AV. Features of arterial hypertension in patients with primary generalized osteoarthritis. *Modern Probl Rheumatol.* 2012;4(4):53–60. In Russian].

19. Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Посохов И. Н., Гориева И. Б. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД). В руководстве по кардиологии в 4 томах: под ред. Е. И. Чазовой. М.: Практика, 2014. С. 161–190. [Rogoza AN, Oschepkova EV, Posokhov IN, Gurieva SB. Daily blood pressure monitoring (ABPM). In manual of cardiology, 4 volumes: ed. by EI Chazov. M.: Praktika, 2014. P. 161–190. In Russian].

20. Конради А. О. Основные проблемы лечения артериальной гипертензии у пациентов с коморбидностью. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2010;9(1):37–41. [Konradi AO. Main issues of hypertension treatment in patients with comorbidity. *Heart: Journal for Practitioners.* 2010;9(1):37–41. In Russian].

Информация об авторах

Изможерова Надежда Владимировна — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Попов Артем Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Гетманова Нина Александровна — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Гаврилова Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ.

Author information

Nadezhda V. Izmozherova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University;

Artem A. Popov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Ural State Medical University;

Nina A. Getmanova, PhD Student, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University;

Elena I. Gavrilova, MD, PhD, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:616.379-008.64

Оправдано ли изменение целевых значений артериального давления при сахарном диабете?

М. В. Шестакова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Эндокринологический научный центр» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

Контактная информация:

Шестакова Марина Владимировна
ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва,
Россия, 117036.
E-mail: shestakova.mv@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 28.06.17.*

Резюме

Достижение целевых значений артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом (СД) является важным элементом терапии для улучшения прогноза дальнейшего течения заболевания и его осложнений. За последние годы на основании результатов крупных, многоцентровых исследований в рекомендациях кардиологических сообществ различных стран были пересмотрены целевые уровни АД. Стремление к более низким значениям АД при СД 2-го типа оправдывает себя, однако при условии безопасного достижения этих уровней, и требуется более персонализированный подход к определению целей антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2-го типа и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, артериальное давление, целевые уровни артериального давления, поражение органов-мишеней

Для цитирования: Шестакова М. В. Оправдано ли изменение целевых значений артериального давления при сахарном диабете? Артериальная гипертензия. 2017;23(4):340–345. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-340-345

Target blood pressure levels in diabetes mellitus: are the changes reasonable?

M. V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author:

Marina V. Shestakova,
Endocrinology Research Centre,
11 Dmitry Ulianov st., Moscow,
117036 Russia.
E-mail: shestakova.mv@gmail.com

Received 28 December 2016;
accepted 28 June 2017.

Abstract

The prognosis of patients in diabetes mellitus associated with hypertension can be improved if target blood pressure is achieved. Based on the results of the large-scale, multicenter trials, the target blood pressure levels have been modified in the recent guidelines on the management of hypertension, and in various countries different approaches have been reported. Lower target blood pressure might be reasonable provided with the optimal safety. A personalized approach is important for the choice of antihypertensive therapy.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, blood pressure, target blood pressure, target organ damage

For citation: Shestakova MV. Target blood pressure levels in diabetes mellitus: are the changes reasonable? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(4):340–345. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-340-345

Когда вам кажется, что цель недостижима, не меняйте цель, меняйте свой план действий...

Конфуций

Достижение целевых значений артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом (СД) не менее важно для прогноза дальнейшего течения заболевания и его осложнений, чем достижение целевого уровня контроля гликемии. Однако вопрос, каковы должны быть целевые значения АД при СД, до сих пор является предметом обсуждения. Традиционным постулатом в определении целевого уровня АД у больных СД являлось достижение значений «чем меньше, тем лучше». С конца 90-х годов XX века и до 2013 года, согласно большинству международных и национальных профессиональных сообществ, целевым значением АД для популяции в целом являлся уровень менее 140/90 мм рт. ст., а для больных СД — менее 130/80 мм рт. ст. при отсутствии хронической болезни почек и менее 125/75 мм рт. ст. при патологии почек [1–4]. Однако завершение ряда крупных проспективных рандомизированных исследований (ACCORD, INVEST,

NOT, VALUE) заставило задуматься о нескольких позициях в отношении контроля АД:

Отсутствуют доказательства клинических преимуществ достижения целевого уровня АД < 130/80 мм рт. ст. по сравнению с уровнем < 140/85–90 мм рт. ст. по влиянию на конечные сердечно-сосудистые исходы;

Не исключены риски нежелательных событий со стороны сердечно-сосудистой системы при достижении низких уровней АД вследствие существования J-образной зависимости, особенно у пожилых пациентов.

В связи с вышеперечисленными причинами в 2013–2014 годах большинство международных и национальных сообществ кардиологов, нефрологов и эндокринологов пересмотрели целевые показатели контроля АД в сторону их повышения для всей популяции в целом, для больных СД и для лиц с хронической болезнью почек (табл.).

**ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
СОГЛАСНО МЕЖДУНАРОДНЫМ И НАЦИОНАЛЬНЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ
У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ
(С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, У ПОЖИЛЫХ)**

Рекомендации / страна/год	Целевые значения АД (мм рт. ст.)		
	В целом	При СД	При ХБП
ESH/ESC / Европа/2013 [5]	< 140/90 Старше 80 лет: 140–150	< 140/85	< 140/90
JNC 8 / США/2014 [6]	< 60 лет: < 140/90 ≥ 60 лет: < 150/90	< 140/90	< 140/90
ASH/ISH / США/2014 [7]	< 80 лет: < 140/90 ≥ 80 лет: < 150/90	< 140/90	< 140/90
ANA/ACC/CDC / США/2014 [8]	< 140/90 Могут быть рассмотрены более низкие цели	< 140/90 Могут быть рассмотрены более низкие цели	< 140/90 Могут быть рассмотрены более низкие цели
ADA / США/2015 [9]	Не указаны	< 140/90 Может быть рассмотрено < 130/80 для молодых	< 140/90 Может быть рассмотрено < 140/80
AACE/ACE / США/2016 [10]		< 130/80 (для большинства) < 120/80 (если безопасно)	< 130/80
KDIGO / Европа/2013 [11]	≤ 140/90	При альбуминурии < 30 мг/сутки: ≤ 140/90 При альбуминурии > 30 мг/сутки или после трансплантации почек вне зависимости от уровня альбуминурии: ≤ 130/80	
СНЕР / Канада/2016 [12]	< 80 лет: < 140/90 ≥ 80 лет: < 150/не указано	< 130/80	< 140/90
Российская ассоциация эндокринологов / РФ/2015 [13]	Не указано	≤ 140/85 Не ниже 120/70* * на фоне антигипер- тензивной терапии	≤ 130/85 Не ниже 120/70* * на фоне антигипер- тензивной терапии
Российское кардиологи- ческое общество (РМОАГ) / РФ/2015 [14]	САД < 140–150 Не ниже 110–115/70–75	< 140/85	САД < 130–140

Примечание: АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; САД — систолическое артериальное давление.

Как следует из представленных в таблице данных, мнения различных профессиональных сообществ в отношении целевых значений АД в общей популяции и при СД после 2013 года разделились: в США кардиологи и диabetологи отказались от установления более жестких целевых значений АД для больных СД и рекомендуют общий для всей популяции целевой уровень АД < 140/90 мм рт. ст. Европейские и Российские рекомендации также ослабили целевой уровень систолического АД (САД) до < 140 мм рт. ст., но предложили более низкий, чем в США, целевой уровень диастолического АД (ДАД) (< 85 мм рт. ст.). Только рекомендации Канадских гипертензиологов (СНЕР) и Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ)

по-прежнему отстаивают позиции по более жесткому целевому уровню АД для больных СД, которые были до 2013 года (< 130/80 мм рт. ст.).

Обсуждение обоснованности изменения целевых значений уровня АД для больных СД мне бы хотелось построить на анализе тех же исследований ACCORD и INVEST, которые послужили причиной изменения рекомендаций и повышения целей терапии АД при СД до 140/90 мм рт. ст.

Аргументы за менее жесткий целевой уровень АД при СД

В исследование ACCORD BP [15] было включено 4733 человека с СД 2-го типа, которые были рандомизированы в две группы в зависимости

от достижения целевого уровня САД: группу, достигшую САД < 120 мм рт. ст., и группу, достигшую САД < 140 мм рт. ст. Через 1 год наблюдения в первой группе средний уровень САД составлял 119,3 мм рт. ст., во второй группе — 133,5 мм рт. ст. Несмотря на значимые различия в достигнутых уровнях САД, не было выявлено значимых различий между двумя группами по частоте развития сердечно-сосудистых конечных точек: смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта (относительный риск (ОР): 0,88, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,73–1,06, $p = 0,20$). Аналогичные данные были получены в исследовании INVEST [16], в которое были рандомизированы 6400 больных СД 2-го типа (28 % от всех включенных больных). Больные были разделены на группы в зависимости от достигнутых средних уровней САД: группу жесткого контроля (среднее САД < 130 мм рт. ст.), группу стандартного контроля (130 мм рт. ст. $\leq$ среднее САД < 140 мм рт. ст.) и плохого контроля АД (среднее САД $\geq$ 140 мм рт. ст.). Однако значимые различия в достигнутых уровнях САД не вызвали значимых межгрупповых различий в частоте развития конечных сердечно-сосудистых исходов. Более того, именно в группе жесткого контроля САД (< 130 мм рт. ст.) частота общей смертности оказалась значимо выше, чем в группе, достигшей стандартного среднего уровня САД

(от 130 до 140 мм рт. ст.), но ниже, чем в группе с неадекватным контролем САД ($\geq$ 140 мм рт. ст.). Эти данные подтвердили гипотезу о существовании J-образной зависимости смертности от уровня САД.

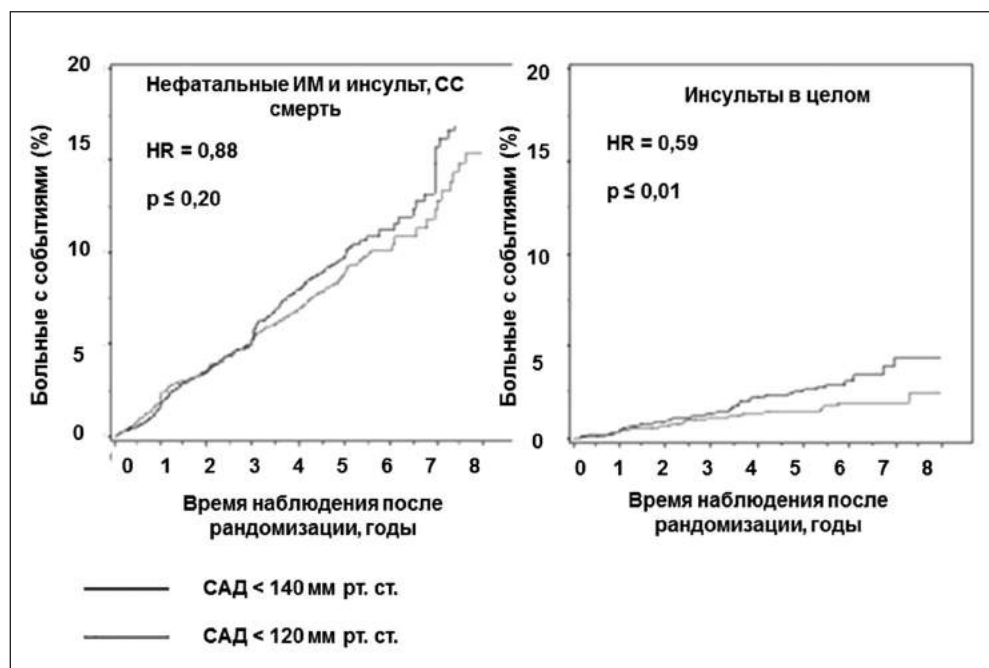
Исследование INVEST также продемонстрировало опасность избыточного снижения ДАД. Так, в группе, достигшей среднего уровня ДАД $\leq$ 60 мм рт. ст., сердечно-сосудистые исходы были значимо чаще, чем в группе с ДАД от 80 до 90 мм рт. ст. Однако эта зависимость была справедлива только в отношении пожилых лиц и больных с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями [17].

На основании всех вышеперечисленных исследований эксперты пришли к выводу, что жесткие целевые значения АД при СД нецелесообразны и даже опасны!

Аргументы за более жесткий целевой уровень АД при СД

Если вновь вернуться к анализу исследований ACCORD и INVEST, то можно найти немало аргументов в пользу более жесткого контроля АД при СД. Так, в исследовании ACCORD было показано, что достижение САД < 120 мм рт. ст. хоть и не имело преимуществ в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых исходов в целом, но значимо — почти на 40 % — снижало частоту инсультов (ОР: 0,59, $p < 0,01$) [15] (рис. 1).

Рисунок 1. Исследование ACCORD: частота развития первичных конечных точек и инсульта в целом в группах интенсивного и стандартного контроля артериального давления (адаптировано по NEJM 2010)

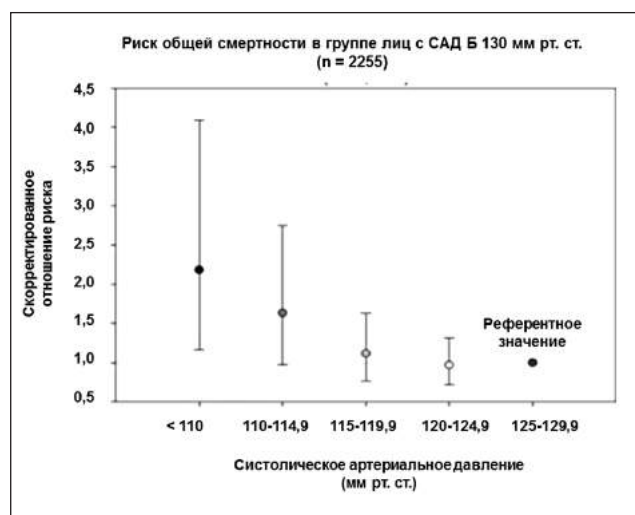


Примечание: АД — артериальное давление; ИМ — инфаркт миокарда; СС смерть — сердечно-сосудистая смерть; САД — систолическое артериальное давление.

В отличие от исследования ACCORD, которое включало исключительно больных СД 2-го типа, исследование SPRINT [18], где СД 2-го типа был критерием исключения, продемонстрировало значимое снижение на 25 % частоты развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых причин при достижении САД < 120 мм рт. ст. В чем причина подобных различий? Возможно, в разной мощности указанных исследований (исследование ACCORD существенно уступает исследованию SPRINT по количеству набранных больных: 4733 против 9361 соответственно). Возможно, есть и другие причины, связанные с методологией измерения АД и дизайном исследований. В любом случае, пока анализ этих данных продолжается, экстраполировать результаты SPRINT на больных СД 2-го типа неправомерно.

Более детальный анализ исследования INVEST также позволяет не согласиться с выводами об опасности снижения САД ниже 130 мм рт. ст. Действительно, в INVEST было показано увеличение общей смертности при снижении САД < 130 мм рт. ст. Однако более подробный субанализ полученных данных у больных СД 2-го типа показал, что увеличение смертности сопряжено со снижением уровня САД менее 115 мм рт. ст., но не с уровнем от 130 до 120 мм рт. ст. (рис. 2).

Рисунок 2. Исследование INVEST: субанализ группы с сахарным диабетом 2-го типа (адаптировано по JAMA 2010)



Примечание: СД — сахарный диабет; САД — систолическое артериальное давление.

Ряд исследований и метаанализов, опубликованных в последние годы, также позволяют усомниться в справедливости столь поспешного ослабления целевых значений АД при СД 2-го типа. Так, опубликованный в 2015 году в журнале JAMA [метаанализ](#) Emdin С. А. и соавторов [19], включающий

100354 больных СД 2-го типа с артериальной гипертензией, показал, что:

- снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается снижением риска общей смертности, сердечно-сосудистых событий, инсульта, развития альбуминурии и ретинопатии;
- частота всех событий, включая смерть, была ниже при уровне САД 130–140 мм рт. ст. по сравнению с уровнем САД > 140 мм рт. ст.;
- дальнейшее снижение САД до уровня менее 130 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением риска инсульта, развития ретинопатии и прогрессирования альбуминурии.

К таким же выводам пришли и шведские исследователи, которые провели популяционное когортное исследование, включавшее 187106 пациентов с СД 2-го типа в возрасте менее 75 лет без сердечно-сосудистых событий в анамнезе [20]. Средний период наблюдения составлял 5 лет. В группе больных с низким САД (110–119 мм рт. ст.) было выявлено значимое снижение риска развития нефатального инфаркта миокарда (скорректированный ОР: 0,76, 95 % ДИ: 0,64–0,91; $p = 0,003$), острого инфаркта миокарда (фатального и нефатального) (0,85, 0,72–0,99; $p = 0,04$), нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (0,82, 0,72–0,93; $p = 0,002$), всех [кардиоваскулярных](#) заболеваний (0,88, 0,79–0,99; $p = 0,04$) и нефатальной ишемической болезни сердца (0,88, 0,78–0,99; $p = 0,03$), по сравнению с референтной группой больных, у которых был достигнут уровень САД 130–139 мм рт. ст. При этом эффект J-образной кривой между уровнем САД и конечными точками отсутствовал, за исключением сердечной недостаточности и общей смертности.

Таким образом, дискуссия о целевых значениях АД при СД еще далека от завершения. Стремление к более низким значениям АД при СД 2-го типа оправдывает себя при условии безопасного достижения этих уровней (у молодых, без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний). Наиболее вероятно, что целевые значения АД при СД 2-го типа в грядущих рекомендациях будут персонализированы в зависимости от возраста, перенесенных сердечно-сосудистых событий, возможно, в зависимости от риска неконтролируемых гипогликемических состояний, которые могут провоцировать резкое повышение АД [21].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Guidelines Committee. 2003 European society of European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*. 2003;21(6):1011–1053.
2. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 (Suppl 1): S4.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008;6(прил. 2). [Russian Medical Society on Arterial Hypertension, All-Russian Scientific Society of Cardiologists. Diagnostics and management of arterial hypertension. Russian guidelines (3rd edition). *Kardiovasculyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;6 (Suppl. 2), In Russian].
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (издание второе). Москва, 2006. 85 с. [Algorithms of the specialized medical care in diabetes mellitus. Ed. by II Dedov, MV Shestakova (2nd ed.). Moscow, 2006. 85 p. In Russian].
5. 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.
6. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–520.
7. 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
8. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA et al. American Heart Association; American College of Cardiology; Centers for Disease Control and Prevention. 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. doi:10.1161/HYP.0000000000000003
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Cardiovascular disease and risk management*. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl. 1): S49–S57. doi:10.2337/dc15-S001
10. AACE/ACE Consensus statement. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2016 executive summary. *Endocrine Practice*. 2016;22(1):84–102.
11. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):201–213.
12. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention and treatment of hypertension. *Can J Cardio*. 2016;32(5):569–588.
13. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й вып.): под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2015;1(S):1–112. [Clinical guidelines “Algorithms of the specialized medical care in diabetes mellitus” (7th ed.). Ed. by II Dedov, MV Shestakova. *Sakharniy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;1(S):1–112. In Russian].
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (клинические рекомендации) Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ). Кардиологический вестник. 2015;1:5–30. [Diagnosis and management of arterial hypertension (clinical guidelines) of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension. *Kardiologicheskiy Vestnik = Cardiology Bulletin*. 2015;1:5–30. In Russian].
15. ACCORD Study Group. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 2010;362(17):1575–85.
16. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304(1):61–8.
17. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884–893. doi:10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005
18. The SPRINT Research Group. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116.
19. Edmin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2015;313(6):603–615.
20. Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdottir S, Manhem K, Rosengren A, Svensson AM, Miftaraj M et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *Br Med J*. 2016;354: i4070. doi:10.1136/bmj.i4070
21. Feldman-Billard S, Massin P, Meas T, Guillausseau PJ, Héron E. Hypoglycemia-induced blood pressure elevation in patients with diabetes. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):829–831. doi:10.1001/archinternmed.2010.98

Информация об авторе

Шестакова Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГБУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, заслуженный деятель науки.

Author information

Marina V. Shestakova, MD, PhD, DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Diabetes Mellitus, Endocrinology Research Centre, Head, Department of Endocrinology and Diabetology, Pediatrics Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Honoured Scientist.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 796.015.6:616.12-008.331.1

Прогнозирование эффективности длительных физических тренировок у больных гипертонической болезнью

О. А. Иванова, С. Г. Куклин

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

Контактная информация:

Ольга Александровна Иванова,
ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
м/р Юбилейный, д. 100, Иркутск,
Россия, 664079.
Тел.: +7(3952)63–85–29.
Факс: +7(3952)38–13–54.
E-mail: sergeik61@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
31.10.16 и принята к печати 27.02.17.

Резюме

Цель работы — оценить эффективность программы физических тренировок в конце академического года у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) с использованием теста на толерантность к физической нагрузке и скорости восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) после него. **Материалы и методы.** Обследовано 57 пациентов с ГБ II–III стадии и достигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД) в возрасте 63 (56, 67) лет, включенных в программу регулярных физических тренировок сроком на 1 академический год (9 мес.). Перед началом регулярных занятий и в конце академического года тренировок проводилась проба с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия) с анализом скорости восстановления ЧСС в течение 5 минут посленагрузочного периода, определяемая как разница между пороговыми значениями ЧСС и данными частоты сердечного ритма в конце каждой минуты. С помощью кластерного анализа (метод К-средних) исходно все пациенты отчетливо разделились на 2 подгруппы, условно обозначенные как группы с «быстрым» (1-я гр.) и «медленным» (2-я гр.) восстановлением после дозированной физической нагрузки (ДФН). **Результаты.** С помощью дискриминантного анализа получена формула, позволяющая прогнозировать эффективность стандартных программ реабилитации для пациентов с ГБ еще до начала длительных оздоровительных тренировок. **Выводы.** Годичная динамика вышеуказанных параметров показала, что пациенты с исходно высокой скоростью восстановления ЧСС после ДФН сохранили свои показатели и улучшили работоспособность в конце тренировочного цикла, а те, что имели низкую скорость восстановления после велоэргометрии на начало года в 73 % случаев не улучшили свой результат, что по нашему мнению, требует индивидуального подхода и подбора других видов тренирующих режимов для данной категории пациентов.

Ключевые слова: скорость восстановления частоты сердечных сокращений, дозированная физическая нагрузка, гипертоническая болезнь, длительные тренировки

Для цитирования: Иванова О. А., Куклин С. Г. Прогнозирование эффективности длительных физических тренировок у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):346–352. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-346-352

Long-term physical training in hypertensive patients: prediction of efficacy

O. A. Ivanova, S. G. Kuklin

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Medical Training, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Olga A. Ivanova,
Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Medical Training,
100 comm. Jubileinyi, Irkutsk,
Russia, 664079.
Phone: +7(3952)63–85–29.
Fax: +7(3952)38–13–54.
E-mail: sergeik61@yandex.ru

Received 31 October 2016;
accepted 27 February 2017.

Abstract

Objective. To assess the efficacy of physical exercise program in hypertensive patients with the use of physical exercise tolerance test and post-test heart rate restoration. **Design and methods.** We examined 57 patients [median aged 63 (56, 67) years old] with the II–III stage hypertension and achieved target blood pressure. All of them were included in the regular physical exercises program for 1 academic year (9 months). Bicycle ergometry was performed before the beginning of the training and in the end of the academic year, the heart rate restoration during 5 minutes after the physical load was assessed. It was determined as difference between the threshold of heart rate restoration and heart rate restoration in the end of each minute. At baseline, all patients were divided into 2 subgroups: group with “rapid” (1st group) and “slow” (2nd group) restoration after bicycle ergometry. **Results.** Discriminative analysis provided the formula for predicting the efficacy of standard programs of rehabilitation in hypertensive patients. **Conclusions.** Follow-up examination (at the end of rehabilitation course) demonstrated significant improvement in patients with initial high heart rate restoration after the bicycle ergometry. Among those with low heart rate restoration after bicycle ergometry, no improvement was noted in 73 % cases. We believe that these patients require an individual approach and other types of exercise testing.

Key words: heart rate restoration, graduated physical exercise, hypertension, long-term exercise

For citation: Ivanova OA, Kuklin SG. Long-term physical exercise in hypertensive patients: prediction of efficacy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(4):346–352. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-346-352

Введение

В последние годы возросло число лиц старшей возрастной группы, активно желающих заниматься физическими тренировками в группах здоровья. Среди них значительную долю занимают люди пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ). В связи с этим возрастает потребность в оценке исходной толерантности к физической нагрузке, подборе тренирующих программ и методов контроля за результатами физической реабилитации. Таким образом, формируется трехэтапный цикл контроля: 1. Оценка исходного состояния вегетативной регуляции и проведение порогового теста на толерант-

ность к физической нагрузке [1]. 2. Контроль переносимости тренировочной нагрузки [2]. 3. Через академический год занятий — итоговый пороговый тест с физической нагрузкой [3]. В предшествующих работах эти этапы были освещены рядом авторов [4]. Актуальным остается вопрос прогнозирования результатов длительного цикла тренировок еще в начале тренировочного цикла, поскольку на практике оказывается, что часть пациентов не улучшает свои результаты, занимаясь по стандартной для всех программе [5]. Построению таких прогнозных оценок и посвящена настоящая работа. Известно, что чем выше тренированность спортсмена, тем

выше скорость восстановительных процессов [6]. Похожие закономерности между скоростью восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) после физической нагрузки и смертностью при сердечно-сосудистых заболеваниях показаны в работе Cole C. R., Blackstone E. H. и соавторов (1999) [7]. В связи с этим нами изучены показатели скорости восстановления ЧСС на каждой из пяти минут восстановительного периода после пороговой физической нагрузки перед началом годичной программы физических тренировок в группах здоровья у пациентов с ГБ.

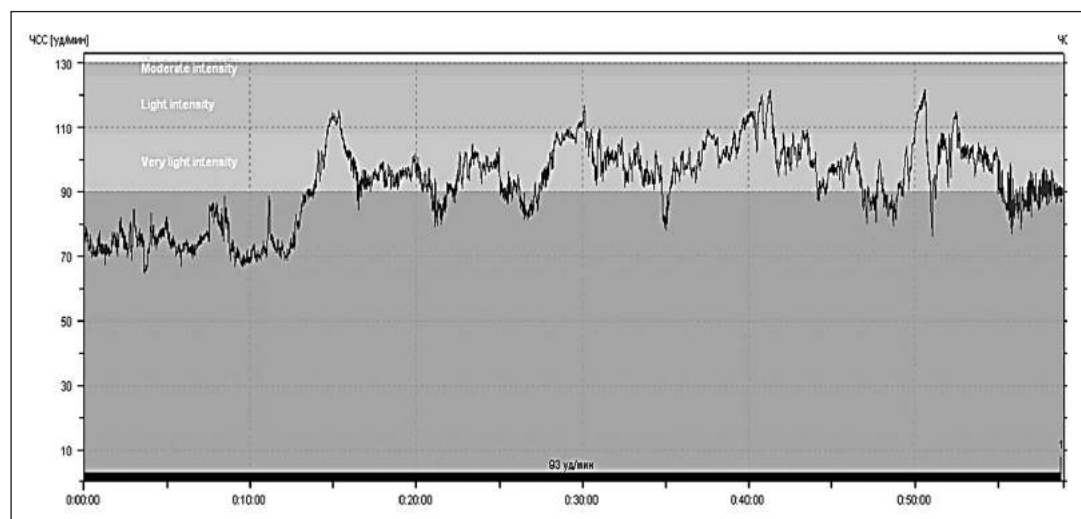
Цель работы — оценить эффективность программы физических тренировок в конце академического года у пациентов с ГБ с использованием теста на толерантность к физической нагрузке и скорости восстановления ЧСС после него.

Материалы и методы

Обследовано 57 пациентов (48 женщин и 9 мужчин) с ГБ II–III стадии и достигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД) в возрасте 63 (56, 67) лет, желающих заниматься в оздоровительных группах областного врачебно-физкультурного диспансера в начале и конце академического года тренировок (9 месяцев). Диагноз ГБ устанавливался в лечебном учреждении в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC 2013) [8]. В исследование не включали больных с симптоматической артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гемодинамически значимыми пороками сердца, любыми нарушениями сердечного ритма, требующими медикаментозной терапии, хронической сердечной

недостаточностью выше I функционального класса, нарушением функции почек (креатинин сыворотки > 133 мкмоль/л для мужчин и > 124 мкмоль/л для женщин), заболеваниями легких, сопровождающимися дыхательной недостаточностью и обострением любых хронических заболеваний. Пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию с использованием основных классов препаратов. Перед началом тестирования и тренировочного цикла пациенты были осмотрены кардиологом и давали в письменной форме информированное согласие на исследование. Занятия проводились 3 раза в неделю по 50–60 минут в течение академического года. Структура каждой тренировки строилась по общепринятой методике и состояла из разминочной части (от 5 до 10 минут), основной части (до 30 минут) и заключительной (до 10 минут). Разминка начиналась с разогревающих упражнений с постепенным вовлечением мелких и крупных мышечных групп, в том числе бег в медленном темпе. В основной части занятия аэробные упражнения (беговая дорожка, велоэргометры, гребные тренажеры — до 10 минут) чередовались с упражнениями на развитие скоростно-силовых качеств (удержание позы, предметов, динамические упражнения с отягощениями) и координации. В заключительной части использовались дыхательные упражнения, в том числе на развитие гибкости и расслабления. Во время оздоровительных занятий пациентам были рекомендованы определенные пульсовые режимы, которые устанавливались на уровне не более 85 % от пороговых величин ЧСС, достигнутых в ходе проведения велоэргометрии. Контроль за соблюдением этих режимов осуществляли с помощью монитора сердечного ритма модели Polar S810iTM

Рисунок. Кардиоритмограмма пациентки К. 62 лет во время занятия



Примечание: по оси X — время в минутах; по оси Y — частота сердечных сокращений, уд/мин.

(Финляндия) с индивидуальными значениями максимального пульса, устанавливаемыми перед каждым занятием. Пример кардиоритмограммы пациентки К. 62 лет представлен на рисунке.

Перед началом регулярных занятий и в конце академического года тренировок, на фоне отмены принимаемых препаратов в течение 48 часов, пациентке проводили пробу с дозированной физической нагрузкой (ДФН) — велоэргометрию по непрерывно-возрастающей методике (стресс-система Cardiovit AT-104 PC фирмы Schiller, Швейцария) с регистрацией электрокардиограммы в 12 отведениях, начальной ступенью нагрузки 25 Вт и продолжительностью каждой ступени в 3 минуты до критериев остановки пробы в соответствии со стандартами американской кардиологической ассоциации 2001 года [9]. При этом регистрировали исходную ЧСС покоя (среднее значение за 10 секунд), пороговую ЧСС и ЧСС в конце каждой из пяти минут восстановления. Восстановление после нагрузки было пассивным (педалирование на «холостом ходу» было не более 10 секунд). Скорость восстановления ЧСС на каждой минуте восстановительного периода определяли как разницу между пороговыми значениями ЧСС и данными частоты сердечного ритма последних 5 секунд каждой минуты (с 1-й по 5-ю минуту восстановительного периода) [6]. После порогового теста с ДФН перед началом тренировок разнородная по толерантности к ДФН и клиническим характеристикам группа пациентов была проанализирована с использованием кластерного анализа (метод К-средних) (программа Statistica v. 6.0, Statsoft, США). Группа отчетливо разделилась на 2 подгруппы, условно обозначенные как группы с «быстрым» (1-я группа) и «медленным» (2-я группа) восстановлением после ДФН. Была проведена статистическая проверка адекватности разбиения на классы с использованием дискриминантного анализа, который показал, что процент точек в областях пересечения классов не превышает заданного уровня 7 %. Основные клинко-функциональные характеристики вышеуказанных групп представлены в таблице 1. Было выявлено, что при отсутствии различий по суммарно выполненной работе скорость восстановления, особенно на 2-й и 5-й минутах у пациентов 1-й группы (27 человек) была практически в 2 раза выше, чем во 2-й группе (30 человек). После академического года физических тренировок у всех пациентов выполнена ДФН с пороговой нагрузкой по указанной выше методике. Основные показатели пробы с ДФН после года тренировок приведены в таблице 2. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета Statistica v. 6.0 (StatSoft,

США). Все выборки оценивались на соответствие нормальному распределению и, при отличии от такового, использовались непараметрические методы статистики. Для описания распределения признаков использовались медианы значений, их верхние и нижние квартили. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группы 1 и 2 не различались по возрасту, полу (в 1-й группе количество мужчин составило 5 человек, а во второй — 4; гипотеза о различии групп по гендерному признаку не подтвердилась, $p = 0,65$), доле пациентов, принимающих β -адреноблокаторы (в 1-й группе — 6 человек, во 2-й группе — 4 человека, $p \geq 0,05$), суммарной работе (выполненная работа на всех ступенях физической нагрузки с учетом ее продолжительности) и гемодинамическим параметрам (табл. 1). Как видно из таблицы 1, пациенты 1-й группы характеризовались значительно меньшим индексом массы тела, более низкими значениями ЧСС покоя, и скорость восстановления после пороговой ДФН в 1-й группе была почти в 1,5 раза выше, чем во 2-й группе.

По окончании академического года тренировок пациенты 1-й и 2-й групп, как и на старте исследования, сохранили различия по тем же параметрам: пациенты 2-й группы сохраняли большую массу тела, более высокую ЧСС покоя, а также более низкую скорость восстановления (табл. 1).

Через год регулярных занятий у пациентов 1-й группы на фоне сохраняющейся высокой скорости восстановления ЧСС после ДФН наблюдался значительный прирост суммарной выполненной работы. В 1-й группе существенных изменений скорости восстановления ЧСС не произошло. У пациентов 2-й группы наблюдалась положительная динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистых событий: возросли толерантность к физической нагрузке и скорость восстановления с 3-й по 5-ю минуту посленагрузочного периода (табл. 2).

Детальный анализ пациентов 2-й группы показал, что только 8 человек (27 %) из 30 улучшили свой результат, что и явилось причиной значимого прироста скорости восстановления после пороговой физической нагрузки и суммарно выполненной работы в целом по этой группе. Таким образом, можно говорить о том, что низкая скорость восстановления после пороговой ДФН, измеренная еще до начала длительных тренировок, может служить одним из прогностических критериев эффективности использования стандартной программы физической

**МЕЖГРУППОВОЕ СРАВНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ 1-й И 2-й ГРУППЫ
В НАЧАЛЕ И В КОНЦЕ ГОДА РЕГУЛЯРНЫХ ТРЕНИРОВОК**

Показатель	До начала тренировок		Уровень значимости (p)	Через 9 месяцев тренировок		Уровень значимости (p)
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
ИМТ, кг/м ²	27,7 (25; 30,6)	30,9 (28,3; 34,4)	p < 0,025	27,3 (24,7; 30,5)	31,2 (28; 35)	p < 0,05
Исходная ЧСС, уд/мин	68 (59; 71)	74 (68; 83)	p < 0,005	63 (60; 69)	73 (65; 81)	p < 0,005
Исх. САД, мм рт. ст.	140 (125; 145)	130 (120; 140)	p > 0,05	130 (125; 105)	130 (120; 145)	p > 0,05
Исх. ДАД, мм рт. ст.	85 (80; 90)	85 (75; 90)	p > 0,05	80 (80; 85)	82 (80; 90)	p > 0,05
Пороговая мощность, Вт	75 (75; 100)	75 (75; 100)	p > 0,05	100 (75; 100)	100 (75; 100)	p > 0,05
Nsum, Дж	27500 (21375; 38000)	23963 (17925; 36500)	p > 0,05	32100 (22875; 39800)	27900 (23550; 40700)	p > 0,05
Мак. САД, мм рт. ст.	210 (190; 220)	200 (180; 220)	p > 0,05	200 (190; 220)	200 (185; 215)	p > 0,05
Мак. ДАД, мм рт. ст.	90 (85; 105)	90 (90; 100)	p > 0,05	90 (90; 95)	90 (85; 100)	p > 0,05
Мак ЧСС, уд/мин	135 (130; 140)	130,5 (116; 137)	p > 0,05	135 (127; 141)	136 (123; 142)	p > 0,05
Скорость восстановления						
1-я минута, уд/мин	32 (26; 38)	23 (19; 30)	p < 0,025	30 (26; 42)	24 (19; 29)	p < 0,05
2-я минута, уд/мин	45 (42; 54)	35 (32; 38)	p < 0,001	48 (42; 55)	35 (34; 44)	p < 0,005
3-я минута, уд/мин	51 (44; 57)	37 (34; 40)	p < 0,001	54 (47; 58)	40 (35; 47)	p < 0,001
4-я минута, уд/мин	53 (47; 58)	39,5 (35; 42)	p < 0,001	53 (47; 60)	41 (37; 48)	p < 0,001
5-я минута, уд/мин	54 (48; 60)	40 (34; 44)	p < 0,001	55 (50; 61)	46 (36; 51)	p < 0,001

Примечание: жирный шрифт — медианы значений признака; в скобках — верхние и нижние квартили значений признака; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; Nsum — суммарная выполненная работа на всех ступенях физической нагрузки с учетом ее продолжительности; скорость восстановления с 1-й по 5-ю минуту — разность между пороговой величиной пульса (ЧСС на пике нагрузки) и пульсом в конце нагрузки с 1-й по 5-ю минуту восстановительного периода.

реабилитации у пациентов с ГБ. С помощью дискриминантного анализа было получено решающее правило (формула 1), которое позволяет до начала занятий в оздоровительных группах с вероятностью 73 % выделить пациентов с ГБ с заведомо «низким ответом» на обычную программу реабилитации и планировать индивидуальный подход у этой группы пациентов.

Формула:

$$F1 = -62,4 + 1,16 \times x_1 + 0,5 \times x_2 - 0,09 \times x_3 + 0,5 \times x_4,$$

$$F2 = -68,7 + 0,99 \times x_1 + 0,78 \times x_2 - 0,26 \times x_3 + 0,7 \times x_4,$$

где: x_1 — усредненная ЧСС на электрокардиограмме покоя; x_2, x_3, x_4 — скорость восстановления ЧСС в конце 5-й, 1-й и 2-й минут восстановительного периода соответственно.

Полученные числовые характеристики F1 и F2 сравнивают: при значении F2 больше F1 вероятна высокая эффективность физической реабилитации в ответ на стандартную программу годичных физических тренировок. При величине F1 больше F2 у пациента прогнозируется низкая вероятность положительного ответа на стандартную программу физической реабилитации и необходимость формирования индивидуальной тренировочной программы.

Таблица 2

**ВНУТРИГРУППОВОЕ СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
У ПАЦИЕНТОВ 1-й И 2-й ГРУППЫ В НАЧАЛЕ И В КОНЦЕ ГОДА РЕГУЛЯРНЫХ ТРЕНИРОВОК**

Показатель	1-я группа		Уровень значимости (p)	2-я группа		Уровень значимости (p)
	До начала занятий	В конце акаде- мического года		До начала занятий	В конце академи- ческого года	
Nsum, Дж	27500 (21375; 38000)	32100 (22875; 39800)	p = 0,019	23963 (17925; 36500)	27900 (23550; 40700)	p = 0,001
Max ЧСС, уд/мин	135 (130; 140)	135 (127; 141)	p > 0,05	130,5 (116; 137)	136 (123; 142)	p = 0,024
Скорость восстановления						
1-я минута, уд/мин	32 (26; 38)	30 (26; 42)	p > 0,05	23 (19; 30)	24 (19; 29)	p > 0,05
2-я минута, уд/мин	45 (42; 54)	48 (42; 55)	p > 0,05	35 (32; 38)	35 (34; 44)	p > 0,05
3-я минута, уд/мин	51 (44; 57)	54 (47; 58)	p > 0,05	37 (34; 40)	40 (35; 47)	p = 0,012
4-я минута, уд/мин	53 (47; 58)	53 (47; 60)	p > 0,05	39,5 (35; 42)	41 (37; 48)	p = 0,015
5-я минута, уд/мин	54 (48; 60)	55 (50; 61)	p > 0,05	40 (34; 44)	46 (36; 51)	p = 0,009

Примечание: жирный шрифт — медианы значений признака; в скобках — верхние и нижние квартили значений признака; Nsum — суммарная выполненная работа на всех ступенях физической нагрузки с учетом ее продолжительности; ЧСС — частота сердечных сокращений; скорость восстановления с 1-й по 5-ю минуту — разность между пороговой величиной пульса (ЧСС на пике нагрузки) и пульсом в конце нагрузки с 1-й по 5-ю минуты восстановительного периода.

Выводы

1. Пациенты с ГБ II–III стадии и достигнутыми целевыми значениями АД, которые активно обращаются в группы здоровья, имеют низкий уровень толерантности к физической нагрузке.

2. Пациенты с ГБ II–III стадии, достигнутыми целевыми значениями АД и исходно высокой скоростью восстановительных реакций ЧСС после пороговой ДФН улучшают физическую работоспособность в ответ на стандартную годовичную программу физической реабилитации.

3. Для пациентов с ГБ II–III стадии, достигнутыми целевыми значениями АД и низкой скоростью восстановления ЧСС на 1-й, 2-й, 5-й минутах после исходной пороговой ДФН стандартная годовичная программа физической реабилитации неэффективна в 73 % случаев, что требует индивидуализации тренирующих режимов для данной категории пациентов.

4. Получена формула, позволяющая прогнозировать эффективность стандартных программ реабилитации для пациентов с ГБ еще до начала длительных оздоровительных тренировок.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта

интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Иванова О. А., Куклин С. Г. Толерантность к физической нагрузке, структура сердечного ритма и артериальное давление у пожилых женщин перед началом периода физической реабилитации в группах здоровья. Сибирский медицинский журнал. 2015;133(2):52–55. [Ivanova OA, Kuklin SG. Exercise tolerance, structure, heart rate and blood pressure in older women before rehabilitation period in the health group. Siberian Medical Journal. 2012;133(2):52–55. In Russian].
- Иванова О. А., Куклин С. Г. Реакция ритма сердца на этапах тренировочной нагрузки при физической реабилитации у кардиологических больных. Сибирский медицинский журнал. 2012;113(6):33–35. [Ivanova OA, Kuklin SG. Response to training heart rate load in physical rehabilitation in cardiac patients. Siberian Medical Journal. 2012;113(6):33–35. In Russian].
- Иванова О. А., Куклин С. Г. Динамика реактивности структуры сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на поликлиническом этапе физической реабилитации. Международная научно-практическая конференция Восток–Россия–Запад «Современные проблемы и инновационные технологии в развитии физической культуры и спорта». 2011;2:164–169. [Ivanova OA, Kuklin SG. Dynamics in the reactivity of heart rhythm in patients with arterial hypertension and coronary heart disease during the out-patient rehabilitation. International Conference “East–Russia–West”: “Modern problems and innovations in the development of physical culture and sports”. 2011;2:164–169. In Russian].
- Патент РФ на изобретение № 2592249/29.05.2015, МПК А 61 В 5/00, 5/02. Шушунова О. В., Архипов О. Г.,

Архипова Л. Н. Способ прогнозирования эффективности физической реабилитации у больных артериальной гипертензией. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1475560010359. Ссылка активна на 10.10.2016. [Patent RUS № 2592249/29.05.2015, МПК А 61 V 5/00, 5/02. Shushunova OV, Arkhipov OG, Arkhipova LN. A method for prediction of physical rehabilitation in hypertensive patients. Available at: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1475560010359. Access: 10.10.2016. In Russian].

5. Головунина Е. С., Мухарлямов Ф. Ю., Рассулова М. А., Иванова Е. С. Применение циклических и силовых нагрузок при гипертонической болезни. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(6):4–8. [Golovunina ES, Mukharlyamov FY, Rassulova MA, Ivanova ES. Multiple-set resistance exercise in essential arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(6):4–8. In Russian].

6. Сивохов В. Л., Сивохова Е. Л., Иванова О. А., Кириллов Ю. К. Использование инновационных технологий в медико-биологическом обеспечении физической культуры и спорта. Монография. Иркутск. 2016:36–37. [Sivokhov VL, Sivokhova EL, Ivanova OA, Kirillov YK. Innovative technologies in medical and biological provisions of physical culture and sport. 2016:36–37. In Russian].

7. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. N Engl J Med. 1999;341(18):1351–1357.

8. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;1(105):7–94. [Guidelines on the management of arterial hypertension ESH/ESC-2013. Russian Journal of Cardiology. 2014;1(105):7–94. In Russian].

9. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J. Exercise Standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001;104(14):1694–1740.

Информация об авторах

Иванова Ольга Александровна — ассистент кафедры терапии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Сергей Германович Куклин — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, профессор ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Author information

Olga A. Ivanova, MD, Assistant, Therapy Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Medical Training, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;

Sergey G. Kuklin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Therapy Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

Леркамен®

Лерканидипин

Первый лерканидипин,
зарегистрированный в России*



Лерканидипин –
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1,2,3}

*Даты госрегистрации: Леркамен 10 от 07.09.2009 и Леркамен 20 от 01.09.2008 (<http://grls.rosminzdrav.ru/>)



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН®. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину; другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Более подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

RU_Lerc_6_2016_Print Одобрено 09.2016



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва,
Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

По лицензии Recordati

1. Barrios V et al., Blood pressure. 2002; 11: 95-100.
2. Barrios V. et al., Int J Clin Pract. 2006; 60(11):1364-1370.
3. Barrios V. et al., The British Journal of Cardiol. 2006; 13:434-44.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, №28
Небилет®

Высокоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**



**Один раз в сутки¹
Два механизма действия¹
Три показания: АГ,
ИБС: профилактика приступов
стенокардии напряжения;
ХСН (в составе
комбинированной терапии)¹.**

АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: небиволол. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный блокатор β_1 -адренорецепторов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5–5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5–5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («пережимающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. **Со стороны ЖКТ:** тошнота, запор, диарея. **Со стороны ССС:** частых нет (нередко: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).



Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35–44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841–849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отсутствует по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12

Одобрено 01.12.17 RU_Neb_20_2016