

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

Баранова Е. И. (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. (Москва)

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.

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

#### Подача рукописей:

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

#### Переписка с авторами:

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

#### Размещение рекламы:

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

#### Подписка:

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

по каталогу агентства «Роспечать»:

**подписной индекс 36876 (стр. 84).**

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

#### Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

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

Baranova E. I. (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 (Moscow)  
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.

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

**Article submission and guidelines:**  
[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

**Advertising:** [ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)  
Editors, Editorial board and Editorial  
Team does not hold responsibility  
for advertising materials.

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

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

Copyright © 2015. For commercial reuse,  
distribution, and reproduction, please,  
contact [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru).  
Non-commercial reuse, distribution,  
and reproduction provided the original  
work is properly cited, is permitted.

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

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

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

## Содержание:

- 488 Полякова Е. А., Драганова А. С., Колодина Д. А., Нифонтов С. Е., Алексеева Г. В., Колесник О. С., Мирошникова В. В., Пантелеева А. А., Побожева И. А., Разгильдина Н. Д., Новиков В. К., Немков А. С., Маслевцов Д. В., Гавриленков В. И., Галкина О. В., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Беркович О. А., Баранова Е. И. **Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца**
- 498 Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В. **Двойная блокада неприлизина и АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии больных с артериальной гипертензией**
- 507 Родионова О. В., Сорокоумов В. А., Вавилова Т. В., Богатенкова Ю. Д., Мнускина М. М., Крупоткина И. Г., Исаева Л. А. **Изменения импедансной агрегатометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе**
- 517 Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Боровкова Н. Ю. **Ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (результаты когортного исследования «ПАНДА»)**
- 529 Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В. **Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек**
- 543 Протасов К. В., Доржиева В. З., Батунова Е. В., Антоненко Н. Б., Петухова Е. А. **Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда**

## Content:

- 488 Polyakova E. A., Draganova A. S., Kolodina D. A., Nifontov S. E., Alekseeva G. V., Kolesnik O. S., Miroshnikova V. V., Panteleeva A. A., Pobozheva I. A., Razgildina N. D., Novikov V. K., Nemkov A. S., Maslevtsov D. V., Gavrilentsov V. I., Galkina O. V., Belyaeva O. D., Pchelina S. N., Berkovich O. A., Baranova E. I. **Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease**
- 498 Kuzmin O. B., Zhezha V. V., Belyanin V. V., Buchneva N. V., Landar L. N., Serdyuk S. V. **Dual neprilysin and AT<sub>1</sub>-angiotensin receptor blockade: a novel approach for antihypertensive and nephroprotective therapy**
- 507 Rodionova O. V., Sorokoumov V. A., Vavilova T. V., Bogatenkova Y. D., Mnuskina M. M., Krupotkina I. G., Isaeva L. A. **Changes in impedance agregatometry in patients with a history of stroke receiving antiplatelet drugs**
- 517 Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L., Borovkova N. Yu. **Renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in hypertensive patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("PANDA" trial)**
- 529 Kushnarenko N. N., Medvedeva T. A., Govorin A. V. **Structural and functional remodeling of the left ventricle in patients with gout associated with arterial hypertension and chronic kidney disease**
- 543 Protasov K. V., Dorzhieva V. Z., Batunova E. V., Antonenko B. N., Petuhova E. A. **Renal function in hypertensive patients with atrial fibrillation: associations with systemic fibrosis, inflammation and cardiac function**

## Содержание:

## Content:

- 552 Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. **Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением**
- 552 Shulkina S. G., Smirnova E. N. **Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity**
- 561 Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. **Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии**
- 561 Kuzmenko N. V., Pliss M. G., Tsyrlin V. A. **The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence**
- 574 Ключева Н. З., Руденко Е. Д., Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю., Корнева Н. А., Петрова Е. И. **Влияние повышенного потребления NaCl на уровень обмена белков NAP-22 и MARCKS — мажорных субстратов протеинкиназы С — в почках крыс со спонтанной гипертензией**
- 574 Klyueva N. Z., Rudenko E. D., Aldekeeva A. S., Plekhanov A. Y., Korneva N. A., Petrova E. I. **The impact of high salt consumption on the renal metabolism of NAP-22 and MARCKS, major protein kinase C substrates, in spontaneously hypertensive rats**
- 581 Кручинина Н. А., Ганелина И. Е., Панов А. А., Порошин Е. Е. **Корреляции артериального давления и одновалентных катионов плазмы крови и их выведения почками у больных гипертонической болезнью при психоэмоциональной нагрузке**
- 581 Krouchinina N. A., Ganelina I. E., Panov A. A., Poroshin E. E. **Correlation between blood pressure and plasma monovalent cations and their renal excretion in hypertensive patients at psychoemotional stress**
- 589 Басырова И. Р., Либис Р. А. **Комбинации факторов риска и частота сердечно-сосудистых событий в неорганизованной популяции города Оренбурга по данным 3-летнего проспективного наблюдения**
- 589 Basyrova I. R., Libis R. A. **Combinations of risk factors and incidence of cardiovascular events in an unorganized population of Orenburg city: the results of a 3-year prospective study**
- 597 Кондратов К. А., Мельник О. В., Петрова Т. А., Федоров А. В., Никитина И. Л., Артемьева И. Ю., Первунина Т. М., Бабенко А. Ю., Костарева А. А., Шляхто Е. В. **Уровни циркулирующей микроРНК-21-5p у детей с сахарным диабетом 1-го типа**
- 597 Kondratov K. A., Melnik O. V., Petrova T. A., Fedorov A. V., Nikitina I. L., Artemeva I. Yu., Pervunina T. M., Babenko A. Yu., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V. **Levels of circulating microRNA-21-5p in children with type 1 diabetes mellitus**



## Глубокоуважаемые читатели!

С удовольствием представляю вам номер журнала «Артериальная гипертензия», завершающий 2017 год. Номер посвящен актуальной тематике — поражению органов-мишеней при артериальной гипертензии.

В журнале обсуждаются патогенетические механизмы формирования и прогрессирования коронарного атеросклероза у мужчин с ишемической болезнью сердца — повышение уровня лептина в сыворотке крови и экспрессии мРНК лептина в эпикардиальной жировой ткани.

В экспериментальных исследованиях, представленных в этом номере, определена связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии, изучен уровень экспрессии мРНК и содержание белков NAP-22 и MARCKS-субстратов протеинкиназы C в цитозоле клеток тканей почек крыс со спонтанной артериальной гипертензией на фоне солевой нагрузки.

В оригинальных исследованиях, содержащихся в журнале, приводятся новые данные об особенностях структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, о нарушениях функции почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, о значении цистатина C и коллагена IV типа для ранней диагностики нарушений функции почек у больных артериальной гипертензией и ожирением, о роли ионов калия и их экскреции почками в регуляции артериального давления на фоне психоэмоциональной нагрузки у нормотензивных обследованных и у пациентов с артериальной гипертензией.

Среди публикаций, посвященных лечению больных артериальной гипертензией, вашему вниманию предлагается обзор клинических исследований, изучавших эффективность ингибитора неприлизина и АТ1-рецепторов (сакубитрил/валсартан) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в том числе у лиц с нарушенной функцией почек; обсуждаются результаты когортного исследования «ПАНДА», показавшего ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о сложных взаимоотношениях артериальной гипертензии, ожирения, нефропатии, ремоделирования сердца. Изучение этих взаимоотношений позволит разработать индивидуальные подходы к лечению больных артериальной гипертензией.

С уважением,

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры терапии факультетской,  
директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний  
научно-клинического исследовательского центра  
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ  
им. И. П. Павлова Минздрава России,  
заведующая лабораторией метаболического  
синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
заместитель главного редактора журнала  
**Е. И. Баранова**

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 575:616.127-055.1

## Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца

Е. А. Полякова<sup>1</sup>, А. С. Драганова<sup>1</sup>, Д. А. Колодина<sup>1</sup>,  
С. Е. Нифонтов<sup>1</sup>, Г. В. Алексеева<sup>1</sup>, О. С. Колесник<sup>1</sup>,  
В. В. Мирошникова<sup>2</sup>, А. А. Пантелеева<sup>1,2</sup>,  
И. А. Побожьева<sup>1,2</sup>, Н. Д. Разгильдина<sup>2</sup>, В. К. Новиков<sup>3</sup>,  
А. С. Немков<sup>1</sup>, Д. В. Маслевцов<sup>1</sup>, В. И. Гавриленков<sup>1</sup>,  
О. В. Галкина<sup>1</sup>, О. Д. Беляева<sup>1</sup>, С. Н. Пчелина<sup>1,2</sup>,  
О. А. Беркович<sup>1</sup>, Е. И. Баранова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Полякова Екатерина Анатольевна,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
им. И. П. Павлова Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, д. 6–8,  
Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
Тел./факс: +7(812)338–66–46.  
E-mail: polyakova\_ea@yahoo.com

*Статья поступила в редакцию  
01.11.17 и принята к печати 16.11.17.*

### Резюме

Высокий уровень паракринной активности висцеральной жировой ткани связан с риском развития атеросклероза. Эпикардальная жировая ткань синтезирует многочисленные адипоцитокينات (лептин, адипонектин и другие) и провоспалительные медиаторы, локальное и системное воздействие которых может иметь значение в развитии атеросклероза коронарных артерий. В патогенезе атеросклероза обсуждается роль такого адипоцитокина, как лептин. **Цель исследования** — оценить уровень экспрессии гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** В исследование включено 106 мужчин, 57 из которых — пациенты с ИБС и 49 обследованных — группа сравнения без ИБС. Образцы эпикардальной жировой ткани были получены у 57 мужчин, которым выполнялось коронарное шунтирование, и у 8 мужчин, оперированных по поводу клапанных пороков сердца без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии и без клинических признаков ИБС. Всем пациентам выполнялись эхокардиография с измерением толщины эпикардальной жировой ткани и коронароангиография. Уровень лептина сыворотки крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Уровень мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) гена лептина в эпикардальной жировой ткани оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** У мужчин более высокий уровень мРНК гена лептина в эпикардальной жировой ткани ассоциирован с поражением крупных коронарных артерий. У пациентов с ИБС при значимом стенозе 3 и более коронарных артерий уровень экспрессии гена лептина был

значимо выше, чем при стенозе 1–2 артерий, и выше, чем у обследованных без поражения коронарного русла:  $2,84 \pm 0,04$  условных единиц экспрессии (УЕЭ),  $1,91 \pm 0,03$  УЕЭ и  $1,41 \pm 0,02$  УЕЭ соответственно ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Повышение уровня экспрессии гена лептина в эпикардальной жировой ткани играет роль в патогенезе атеросклеротического поражения коронарных артерий у мужчин.

**Ключевые слова:** эпикардальная жировая ткань, экспрессия гена лептина, лептин, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Полякова Е. А., Драганова А. С., Колодина Д. А., Нифонтов С. Е., Алексеева Г. В., Колесник О. С., Мирошникова В. В., Пантелеева А. А., Побожьева И. А., Разгильдина Н. Д., Новиков В. К., Немков А. С., Маслевцов Д. В., Гавриленков В. И., Галкина О. В., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Беркович О. А., Баранова Е. И. Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):488–497. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497

## Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease

E. A. Polyakova<sup>1</sup>, A. S. Draganova<sup>1</sup>, D. A. Kolodina<sup>1</sup>,  
S. E. Nifontov<sup>1</sup>, G. V. Alekseeva<sup>1</sup>, O. S. Kolesnik<sup>1</sup>,  
V. V. Miroshnikova<sup>2</sup>, A. A. Panteleeva<sup>1,2</sup>,  
I. A. Pobozheva<sup>1,2</sup>, N. D. Razgildina<sup>2</sup>, V. K. Novikov<sup>3</sup>,  
A. S. Nemkov<sup>1</sup>, D. V. Maslevtsov<sup>1</sup>, V. I. Gavrilentsov<sup>1</sup>,  
O. V. Galkina<sup>1</sup>, O. D. Belyaeva<sup>1</sup>, S. N. Pchelina<sup>1,2</sup>,  
O. A. Berkovich<sup>1</sup>, E. I. Baranova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Ekaterina A. Polyakova,  
First Pavlov State Medical University  
of St. Petersburg,  
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,  
197022 Russia.  
Phone/fax: +7(812)338–66–46.  
E-mail: polyakova\_ea@yahoo.com

Received 1 November 2017;  
accepted 16 November 2017.

### Abstract

**Objective.** Evaluate leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease (CHD). **Design and methods.** We enrolled 106 males: 57 males with CHD aged  $61,3 \pm 1,1$  years old and 49 males without CHD aged  $57,3 \pm 1,3$  years old ( $p > 0,05$ ). Epicardial adipose tissue (EAT) specimens were obtained in 65 males (57 males with CHD and 8 males with valvular heart disease without CHD) undergoing cardiac surgery. Serum leptin was measured by immune enzyme assay (IEA). Leptin mRNA (messenger ribonucleic acid) level in EAT was assessed by real-time polymerase chain reaction. All patients underwent coronarography and echocardiography. **Results.** Leptin mRNA level in EAT was significantly higher in males with CHD and atherosclerosis of main coronary arteries. Patients with multivessel (3 and more coronary arteries) atherosclerotic lesions showed higher leptin mRNA level in EAT than in subjects with lesions of 1–2 coronary artery and in patients without CHD:  $2,84 \pm 0,04$  (RU),  $1,91 \pm 0,03$  RU and  $1,41 \pm 0,02$  RU, respectively ( $p < 0,05$ ). **Conclusions.** Paracrine activity of epicardial adipose tissue plays a role in the pathogenesis of coronary atherosclerotic lesions in males.

**Key words:** epicardial adipose tissue, leptin gene expression, leptin, atherosclerosis, coronary heart disease, cardiovascular risk

For citation: Polyakova EA, Draganova AS, Kolodina DA, Nifontov SE, Alekseeva GV, Kolesnik OS, Miroshnikova VV, Panteleeva AA, Pobozheva IA, Razgildina ND, Novikov VK, Nemkov AS, Maslevtsov DV, Gavrilentsov VI, Galkina OV, Belyaeva OD, Pchelina SN, Berkovich OA, Baranova EI. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):488–497. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497

## Введение

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является эндокринным и паракринным органом, продуцирующим большое количество адипоцитокинов и провоспалительных субстанций, играющих роль не только в развитии ожирения и метаболического синдрома, но и ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

ЭЖТ — один из типов висцеральной жировой ткани, непосредственно прилегающей к миокарду и окружающей коронарные артерии. Между ЭЖТ и миокардом не существует анатомических образований — жировая ткань непосредственно прилегает к миокарду и пронизывает толщу сердечной мышцы, оказывая паракринное и вазокринное воздействие [2]. ЭЖТ располагается между миокардом и висцеральным листком перикарда [3].

Клетки ЭЖТ, как и клетки брыжейки тонкой кишки и сальника, происходят из спланхноплевральной мезодермы, в то время как перикардальная жировая ткань имеет мезодермальное происхождение [4].

У жировых депо, окружающих сердце, различное кровоснабжение. ЭЖТ снабжается кровью за счет ветвей коронарных артерий, а перикардальная жировая ткань — за счет других артерий, таких, как *a. pericardiacophrenica*, ветви *a. mammaria interna*. Следовательно, ЭЖТ и миокард имеют общее кровоснабжение [5]. Такая общность кровоснабжения является предпосылкой для изучения свойств ЭЖТ, потенциально влияющих на риск развития ИБС и на прогноз пациентов с патологией коронарных артерий.

Предполагается, что ЭЖТ может играть патологическую роль в формировании атеросклероза коронарных артерий и в дестабилизации атеросклеротических бляшек [6]. Учитывая анатомическую близость ЭЖТ к коронарным артериям, была выдвинута гипотеза о том, что ЭЖТ действует через вазокринный механизм, высвобождая провоспалительные медиаторы непосредственно в близлежащие артерии [7]. В нескольких исследованиях изучалась взаимосвязь между ЭЖТ и ИБС [2, 8, 26]. Была установлена связь между объемом ЭЖТ и наличием атеросклеротической бляшки в артерии, прилежащей к участку с наибольшей толщиной эпикардального жира [8].

Кроме того, существует версия о потенциальной паракринной активности ЭЖТ при атеросклерозе коронарных артерий [9]. Исследование, основанное на данных позитронно-эмиссионной томографии, показало прямую связь толщины ЭЖТ с частотой инфаркта миокарда, уровнем тропонина сыворотки крови и степенью стеноза коронарных

артерий [10]. В исследовании ROMICAT II (Rule Out Myocardial Infarction/Ischemia Using Computer Assisted Tomography) с помощью метода компьютерной томографии сравнили внутригрудные отложения жировой клетчатки (перикоронарные, эпикардальные, периаортальные и экстракардиальные) со степенью выраженности коронарного атеросклероза. Было выявлено, что толщина перикоронарного жирового депо коррелирует как с воспалительными биомаркерами, так и с выраженностью коронарного атеросклероза, вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и других сердечно-сосудистых факторов риска, создавая высокую вероятность развития острого коронарного синдрома [11].

Обсуждая роль гормональной активности жировой ткани, следует отметить, что в проспективном популяционном исследовании, проведенном Thøgersen A. M. с соавторами (2004), было показано, что исходный уровень лептина был значительно выше у тех пациентов, у которых впоследствии развился инфаркт миокарда [12]. Этот факт впоследствии был подтвержден Sattar N. с соавторами (2009), показавшими, что независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией является высокий уровень лептина сыворотки крови. Определив концентрацию лептина в крови, можно прогнозировать риск инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска [13]. Данную закономерность можно объяснить патогенетическим влиянием гиперлептинемии на гемодинамику, функцию эндотелия, углеводный обмен, окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови. Лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, хронического воспаления, гипертрофии гладкомышечных клеток, активации функции тромбоцитов, что сопровождается ремоделированием сердца и сосудов и значительно увеличивает риск развития ИБС у мужчин и женщин [14–18].

Изучение механизмов локального воздействия ЭЖТ на формирование атеросклероза продолжается.

У пациентов с ИБС, помимо оценки уровня циркулирующего в крови лептина, представляется особенно значимым изучение тканеспецифичной экспрессии гена лептина в ЭЖТ и ее сравнение с экспрессией в других видах жировой ткани. Изучение роли лептина, проатерогенного адипоцитокина на разных этапах его синтеза позволит расширить представление о патогенезе ИБС и разработать персонализированный подход к профилактике и терапии ИБС и осложнений этого заболевания.

Большинство результатов, характеризующих роль ЭЖТ, основано на данных наблюдательных ис-

следований и немногочисленных экспериментальных работ. Клинические исследования у человека имеют существенные ограничения в связи с трудностями анатомического доступа к получению ЭЖТ для последующего исследования. Исходя из этого, исследование ЭЖТ у пациентов с ИБС представляет большой интерес.

**Цель исследования** — оценить экспрессию гена лептина в ЭЖТ у мужчин с ИБС.

### Материалы и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование было включено 106 мужчин, 57 из которых — пациенты с ИБС и 49 обследованных — группа сравнения без ИБС. Критерии невключения: вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование, почечная недостаточность, тяжелая патология печени, системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, гипо/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания, острое нарушение мозгового кровообращения.

Средний возраст мужчин с ИБС составил  $61,3 \pm 1,1$  года, а мужчин из группы сравнения —  $57,3 \pm 1,3$  года. Значимых различий по возрасту между группами обследованных не было ( $p > 0,05$ ). Характеристика обследованных, данные лабораторных и инструментальных методов исследования представлены в таблице 1. Все пациенты с ИБС получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или сартанами, ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) — статинами.

Образцы ЭЖТ были получены у 57 мужчин, которым выполнялось коронарное шунтирование, и у 8 мужчин, оперированных по поводу клапанных пороков сердца без клинических признаков ИБС и атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Полученные образцы тканей немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до момента исследования.

Уровень лептина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). DRG ELISA представляет собой набор для иммуноферментного

анализа с ферментной меткой (ELISA), основанного на принципе «сэндвич».

Эхокардиографическое исследование выполнено на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension. Основные эхокардиографические показатели и толщину ЭЖТ оценивали фазированным матричным секторным датчиком M4S. ЭЖТ при эхокардиографическом исследовании определяется как эхонегативное пространство, непосредственно окружающее структуры сердца и отделенное висцеральным листком перикарда от перикардиальной жировой ткани. В рамках протокола исследования толщину ЭЖТ определяли в нескольких точках в трех стандартных позициях. В длинной оси парастернальной позиции над передней стенкой правого желудочка была определена минимальная, максимальная и наиболее усредненная толщина ЭЖТ. В длинной оси парастернальной позиции за задней стенкой левого желудочка было определено среднее значение толщины ЭЖТ. В апикальной четырехкамерной позиции определяли значение толщины ЭЖТ над верхушкой правого желудочка и среднее значение толщины ЭЖТ на уровне срединного сегмента свободной стенки правого желудочка. В расчет принимали среднее значение толщины ЭЖТ, измеренной во всех точках.

По данным эхокардиографии следует отличать ЭЖТ от перикардиальной жировой ткани. Толщину перикардиального жира оценивали как гипозехогенное пространство впереди от ЭЖТ, окруженное париетальным листком перикарда. Как правило, перикардиальный жир не деформируется при сокращении сердечной мышцы.

Коронароангиография была выполнена всем пациентам, которым проводили кардиохирургическое лечение.

Для оценки уровня экспрессии генов на уровне мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) использован метод количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Последовательности праймеров и зондов:

LEP\_Z 5' (FAM)ATT GTC ACC AGG ATC AAT  
GAC ATT TCA- (BHQ1)3'

LEP\_F 5'-ACACCAAAACCCTCATCAAGAC-3'  
LEP\_R 5'-CTTTCTGTTTGGAGGAGACTGACT-3'

Тотальная РНК выделена из биоптатов ЭЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasy MiniKit (Qiagen, США) в соответствии с инструкциями изготовителя. Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота (кДНК) получена методом обратной транскрипции с использованием набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США) согласно условиям производителя, сразу после выделения РНК. Определение уровня мРНК

гена лептина проводили методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США) с использованием праймеров и зондов, разработанных в программе PrimerExpress. Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены в трех повторностях, а нормирование экспрессии гена лептина выполнено по отношению к двум референсным генам — конститутивно экспрессирующимся в клетках генам «домашнего хозяйства» — ACTB и RPLP0 по методу, описанному ранее [19].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $M$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ), частот встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий использовался  $t$ -критерий Стьюдента, ранговый  $U$ -критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. При сравнении частотных величин пользовались  $\chi^2$ -критерием Пирсона, а также точным методом Фишера. Также использовали методы однофакторного дисперсионного анализа и линейного корреляционного анализа — критерии Пирсона и Спирмена. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы SPSS 20.0 для Windows. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

### Результаты

Уровень лептина сыворотки крови у мужчин с ИБС был выше, чем у мужчин группы сравнения:  $22,8 \pm 3,2$  и  $14,1 \pm 2,8$  нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ).

Так как основным фактором, влияющим на уровень лептина в крови, является масса жировой ткани, то у обследованных проведен анализ показателей окружности талии (ОТ) и ИМТ.

ОТ у мужчин с ИБС составила  $101,5 \pm 1,0$  см, что значительно не отличалось от данных в группе сравнения —  $99,5 \pm 1,0$  см ( $p > 0,05$ ). ИМТ у мужчин с ИБС и в группе сравнения также значительно не различался:  $28,9 \pm 0,4$  и  $29,9 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p > 0,05$ ). Таким образом, значимых различий в ОТ и ИМТ у больных ИБС и обследованных из группы сравнения выявлено не было.

Толщина ЭЖТ у мужчин с ИБС была больше, чем в группе сравнения:  $5,5 \pm 0,09$  и  $2,4 \pm 0,08$  мм ( $p < 0,01$ ) соответственно (табл. 1).

У мужчин с многососудистым поражением коронарного русла (то есть 3 и более коронарных

артерий) значение лептина сыворотки крови было выше, чем у мужчин с поражением одной-двух коронарных артерий ( $23,3 \pm 3,8$  и  $14,3 \pm 2,3$  нг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ).

У мужчин со стенозом одной-двух коронарных артерий среднее значение ОТ не отличалось от этого показателя у пациентов со стенозом 3 и более сосудов ( $99,2 \pm 1,0$  и  $101,6 \pm 1,0$  см соответственно;  $p > 0,05$ ). ИМТ также значительно не различался:  $29,1 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup> — при стенозе одной-двух артерий;  $28,7 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup> — при поражении трех и более артерий коронарного русла ( $p > 0,05$ ).

Толщина ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, с многососудистым поражением коронарного русла была значительно больше, чем у пациентов с поражением одного-двух сосудов ( $6,1 \pm 0,4$  и  $4,5 \pm 0,3$  мм соответственно;  $p < 0,01$ ).

Проведение корреляционного анализа выявило ряд прямых связей между уровнем лептина сыворотки крови и изучаемыми показателями у мужчин, больных ИБС. В частности, была выявлена прямая корреляция между уровнем лептина, толщиной ЭЖТ, индексом массы миокарда и объемом левого предсердия (табл. 2). У пациентов с ИБС выявлена прямая связь между уровнем лептина и значениями триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности сыворотки крови, несмотря на то, что все пациенты получали терапию блокаторами ГМГ-КоА редуктазы (статины).

У мужчин, больных ИБС, и у мужчин, оперированных по поводу клапанной патологии сердца, без клинических проявлений ИБС и без поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, проводилось изучение уровня экспрессии гена лептина в ЭЖТ. Значение экспрессии гена лептина в ЭЖТ у мужчин с ИБС было выше, чем в группе сравнения. Максимальное значение этого показателя было у мужчин с многососудистым поражением коронарного русла (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа уровня мРНК гена лептина в ЭЖТ у мужчин были выявлены положительные связи со стенозом левой и правой коронарных артерий, диастолическим артериальным давлением (табл. 4). Значимых связей между уровнем мРНК гена лептина и уровнем лептина сыворотки крови, толщиной ЭЖТ выявлено не было.

### Обсуждение

В проведенном нами исследовании было установлено, что уровень лептина сыворотки крови у мужчин с ИБС выше, чем у обследованных без ИБС. Более того, при многососудистом атеросклеротическом поражении коронарных артерий зна-

Таблица 1

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Больные ИБС	Группа сравнения	р
Возраст, годы	61,3 ± 1,1	57,3 ± 1,3	нз
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 ± 0,4	29,9 ± 0,4	нз
ОТ, см	101,5 ± 1,0	99,5 ± 1,0	нз
Толщина ЭЖТ, мм	5,5 ± 0,09	2,4 ± 0,08	р < 0,01
ОХС, ммоль/л	4,41 ± 0,11	5,18 ± 1,13	р < 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,32 ± 0,11	3,30 ± 0,11	р < 0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,79 ± 0,04	0,50 ± 0,10	р < 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,02	1,25 ± 0,05	нз
ТГ, ммоль/л	1,68 ± 0,08	2,13 ± 0,13	р < 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,17 ± 0,19	5,43 ± 0,14	р < 0,05
Лептин, нг/мл	22,8 ± 3,2	14,1 ± 2,8	р < 0,001

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; нз — нет значимых различий.

Таблица 2

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА УРОВНЯ ЛЕПТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ И ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Показатель	Коэффициент корреляции, r	р
ИМТ	0,675	0,0001
Масса тела	0,372	0,001
Толщина ЭЖТ	0,389	0,03
ИММ ЛЖ	0,251	0,05
Объем ЛП	0,316	0,01
ХС ЛПОНП	0,557	0,05
ТГ	0,472	0,0001

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 3

## УРОВЕНЬ мРНК ГЕНА ЛЕПТИНА В ЭПИКАРДАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МУЖЧИН БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Исследуемые группы		Уровень мРНК гена лептина, УЕЭ	р
1	Группа сравнения	1,41 ± 0,02	р <sub>1-2</sub> < 0,05
2	Больные ИБС	2,40 ± 0,04	р <sub>1-3</sub> нз
3	Стеноз одной-двух коронарных артерий > 70%	1,91 ± 0,03	р <sub>1-4</sub> < 0,05
4	Стеноз трех и более коронарных артерий > 70%	2,84 ± 0,04	р <sub>3-4</sub> < 0,05

**Примечание:** ИБС — ишемическая болезнь сердца; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; УЕЭ — условные единицы экспрессии; нз — нет значимых различий.

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА мРНК ГЕНА ЛЕПТИНА В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С ИЗУЧАЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Показатель	Коэффициент корреляции, r	P
Стеноз ЛКА > 60%	0,360	0,024
Стеноз ПКА > 70%	0,372	0,020
ДАД	0,342	0,029

**Примечание:** ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ДАД — диастолическое артериальное давление; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

чение изучаемого показателя было выше, чем при поражении одной-двух коронарных артерий. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей [15, 20].

Ранее было установлено, что гиперлептинемия является значимым фактором риска атеросклероза и ИБС. Высокий уровень лептина сыворотки крови является независимым предиктором инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией [21]. Существует мнение, что, ориентируясь на концентрацию лептина, можно прогнозировать риск инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска [21]. Это можно объяснить тем, что лептин усиливает окислительный стресс, вызывая нарушение функции эндотелия, хроническое воспаление и пролиферацию гладкой мускулатуры. Кроме того, при гиперлептинемии ускорено формирование пенных клеток [22].

Известно, что синтез лептина и его секреция зависят от массы жировой ткани. Основные факторы, влияющие на секрецию этого адипоцитокина — масса жировой ткани и размеры адипоцитов [17, 18, 23]. В данной работе между уровнем лептина и ИМТ нами были выявлены прямые корреляции. Следовательно, это служит еще одним подтверждением существования взаимосвязи между избыточной массой тела и повышенным уровнем лептина сыворотки крови.

Значение экспрессии гена лептина в ЭЖТ, которая непосредственно прилегает к миокарду и коронарным артериям, было выше у больных ИБС по сравнению с обследованными без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Особое значение имеет тот факт, что у мужчин с многососудистым поражением коронарных артерий уровень экспрессии изучаемого гена был выше, чем у больных с поражением одного-двух коронарных сосудов.

Данные литературы об экспрессии гена лептина в ЭЖТ представлены небольшим количеством работ и неоднозначны. Так, в исследовании Iglesias M. J.

с соавторами (2006) было показано повышение экспрессии гена лептина у женщин с сахарным диабетом более старшего возраста [24]. В работе Jacobellis G. с соавторами (2016) значимых различий в уровне экспрессии гена лептина в ЭЖТ у мужчин и женщин с ИБС, а также по сравнению с экспрессией в подкожной жировой клетчатке, получено не было [2].

В работе Gomez S. с соавторами (2011) был показан высокий уровень экспрессии генов TNF- $\alpha$  (генов фактора некроза опухоли альфа) и лептина в ЭЖТ и низкий — адипонектина у больных ИБС и сопутствующим метаболическим синдромом [27].

Mazurek T. с соавторами (2014) сравнили уровень экспрессии цитокинов в ЭЖТ и в подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС, перенесших коронарное шунтирование. Было показано, что ЭЖТ содержит большее число провоспалительных медиаторов. В эпикардиальном жире преобладала экспрессия моноцитарного белка хемотаксиса-1 (MCP-1), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6 R) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [25].

**Заключение**

По данным нашего исследования, уровень мРНК гена лептина в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, был выше при многососудистом поражении коронарных артерий, чем при менее тяжелом поражении коронарного русла.

Таким образом, можно сделать вывод, что изменение экспрессии гена лептина в ЭЖТ играет роль в развитии коронарного атеросклероза у мужчин с ИБС. Наличие взаимосвязи между экспрессией гена лептина и распространенностью поражения коронарного русла подтверждается положительной связью между ними.

Взаимосвязь между толщиной ЭЖТ и клинико-метаболическими параметрами подтверждает воз-

возможность ее оценки в качестве дополнительного маркера сердечно-сосудистого риска.

Не только уровень лептина, циркулирующего в крови, количество ЭЖТ, непосредственно окружающей сердце и коронарные артерии, но и значение экспрессии гена лептина в ЭЖТ может играть роль в развитии распространенного, клинически значимого атеросклероза коронарных артерий.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

- Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9): E1448–55.
- Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;27:13–8.
- Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13(6):313–6.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311–9.
- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):887–92.
- Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I, Forsting M, Schlosser T, Heusch G et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction. *PLoS One.* 2017;12(8): e0183514.
- Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2007;39(10):707–9.
- Omar A, Chatterjee TK, Tang Y, Hui DY, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(8):1631–6.
- Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.* 2017;219(2):362–381.
- Mazurek T, Kobylecka M, Zielenkiewicz M, Kurek A, Kochman J, Filipiak KJ et al. PET/CT evaluation of 18F-FDG uptake in pericoronary adipose tissue in patients with stable coronary artery disease: Independent predictor of atherosclerotic lesions' formation? *J Nucl Cardiol.* 2017;24(3):1075–1084.
- Liu T, Maurovich-Horvat P, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Ghemigian K et al. Quantitative coronary plaque analysis predicts high-risk plaque morphology on coronary computed tomography angiography: results from the ROMICAT II trial. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017. doi:10.1007/s10554-017-1228-6
- Thøgersen AM, Söderberg S, Jansson JH, Dahlén G, Boman K, Nilsson TK et al. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):33–40.
- Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(2):167–75.
- Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The role of inflammation in cardiovascular outcome. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(3):11.
- Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Matteo C, Dallegri F, Montecucco F et al. The role of adipocytokines in coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(2):10.
- Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Shimada K. Relationships between periventricular epicardial adipose tissue accumulation, coronary microcirculation and left ventricular diastolic dysfunction. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1489–1497. pii: S0828–282X (17)30874–7.
- Беляева О. Д., Чубенко Е. А., Березина А. В., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Абдоминальное ожирение: роль адипоцитокинов и полиморфизмов их генов в развитии компонентов метаболического синдрома. *Трансляционная медицина: под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто. СПб., 2010. 416 с. (с. 165–191).* [Belyaeva OD, Chubenko EA, Berezina AV, Berkovich OA, Baranova EI, Shlyakhto EV. Abdominal obesity: the role of adipocytokines and polymorphisms of their genes in the development of metabolic syndrome components. *Translational Medicine. Ed. By EV Shlyakhto. SPb., 2010. 416 p. (p. 165–191). In Russian].*
- Чубенко Е. А., Беляева О. Д., Беркович О. А., Баранова Е. И. Лептин и метаболический синдром. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2010;96(10):945–965. [Chubenko EA, Belyaeva OD, Berkovich OA, Baranova EI. Leptin and the metabolic syndrome. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal im. I. M. Sechenova = Russian Sechenov Journal of Physiology.* 2010;96(10):945–965. In Russian].
- McCulloch RS, Ashwell MS, O'Nan AT, Mente PL. Identification of stable normalization genes for quantitative real-time PCR in porcine articular cartilage. *J Anim Sci Biotechnol.* 2012;3(1):36.
- Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, Tomoda J, Ohmaru N, Kusachi S. Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors. *Int Heart J.* 2011;52(1):17–22.
- Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):418–26.
- Lee MJ, Yang RZ, Karastergiou K, Smith SR, Chang JR, Gong DW et al. Low expression of the GILZ may contribute to adipose inflammation and altered adipokine production in human obesity. *Lipid Res.* 2016;57(7):1256–63.
- Kuryszko J, Sławuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci.* 2016;19(2):441–446.
- Iglesias MJ, Eiras S, Piñeiro R, López-Otero D, Gallego R, Fernández AL et al. Gender differences in adiponectin and leptin expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue. Findings in patients undergoing cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(12):1252–60.
- Mazurek T, Kochman J, Kobylecka M, Wilimski R, Filipiak KJ, Królicki L et al. Inflammatory activity of pericoronary adipose tissue may affect plaque composition in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation: preliminary results. *Kardiologia Pol.* 2014;72(5):410–6.
- Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Козаренко А. А., Субботин Е. А. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология.* 2013;1(53):15–18. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gricenko OV, Kozarenko AA, Subbotin EA. Epicardial obesity as a risk factor for the development of coronary atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2013;1(53):15–18. In Russian].
- Gormez S, Demirkan A, Atalar F, Caynak B, Erdim R, Sozer V et al. Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern Med.* 2011;50(8):805–810.

**Информация об авторах**

Полякова Екатерина Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Драганова Анна Сергеевна — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Колодина Диана Александровна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Нифонтов Сергей Евгеньевич — врач ультразвуковой диагностики клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Алексеева Галина Васильевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Колесник Ольга Степановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Мирошникова Валентина Вадимовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Пантелеева Александра Андреевна — младший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Побожева Ирина Александровна — аспирант отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, лаборант-стажер лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Разгильдина Наталья Дмитриевна — лаборант-стажер лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Новиков Владимир Константинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней Института постдипломного образования, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Немков Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Маслевцов Дмитрий Вадимович — кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1 клиники госпитальной хирургии № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гавриленков Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Галкина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведу-

ющая лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, и. о. руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, заведующая лабораторией молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики НИЦ «Курчатовский институт»;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией ИБС НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

**Author information**

Ekaterina A. Polyakova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Researcher, Laboratory for Hypertension, Research Institution of Cardiovascular Diseases, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna S. Draganova, MD, PhD Student, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Diana A. Kolodina, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sergey E. Nifontov, MD, Specialist in Functional Diagnostics, In-Patient Department of Therapy № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Galina V. Alekseeva, MD, PhD, Researcher, Laboratory for Coronary Heart Disease, Research Institution of Cardiovascular Diseases, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga S. Kolesnik, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Valentina V. Miroshnikova, PhD (Biology Sciences), Researcher, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Aleksandra A. Panteleeva, Junior Researcher, Department for Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Junior Researcher, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Irina A. Pobozeva, MD, PhD Student, Department for Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Laboratory Assistant, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Natalia D. Razgildina, Laboratory Assistant, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Vladimir K. Novikov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department for Surgery Diseases, Institution for Postgraduate Training, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr S. Nemkov, MD, PhD, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Dmitry V. Maslevtsov, MD, PhD, Head, Surgery Department № 1, In-patient Department for Surgery № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vladimir I. Gavrilentsov, MD, PhD, DSc, Professor, Surgery Department № 1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga V. Galkina, MD, PhD, Associate Professor, Department for Laboratory Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Head, Laboratory for Hypertension, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sofia N. Pchelina, Doctor of Biology Sciences, Acting Chief, Department for Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head, Laboratory for Human Molecular Genetics, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center "Kurchatov Institute";

Olga A. Berkovitch, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Head, Laboratory for Coronary Heart Disease, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Director, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1-085

## Двойная блокада неприлизина и АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии больных с артериальной гипертензией

**О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин, Н. В. Бучнева, Л. Н. Ландарь, С. В. Сердюк**  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

**Контактная информация:**  
Кузьмин Олег Борисович,  
ГБОУ ВПО Оренбургский  
ГМУ Минздрава России,  
Парковый пр., д. 7, Оренбург,  
Россия, 460000.  
Тел.: +7(3532)77-49-66.  
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
20.12.16 и принята к печати 15.02.17.*

### Резюме

В обзоре представлены данные об участии натрийуретических пептидов в фармакодинамике двойного ингибитора неприлизина и АТ<sub>1</sub>-рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) и результаты клинических исследований, посвященных оценке его клинической эффективности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), включая лиц с нарушенной функцией почек. LCZ696 при назначении в дозах 200–400 мг/сутки в течение 8 недель оказывает клинически значимый антигипертензивный эффект при монотерапии больных эссенциальной гипертензией с АГ 1–2-й степени и при добавлении к лекарственной терапии таких пациентов с АГ 3-й степени. Краткосрочное назначение препарата не сопровождается развитием ангионевротического отека или других опасных побочных эффектов. Результаты этих клинических исследований распространяются преимущественно на больных первичной АГ с относительно сохраненной функцией почек и не страдающих сахарным диабетом, так как лица с содержанием креатинина в сыворотке крови более 133 мкмоль/л и больные сахарным диабетом 1-го и 2-го типов исключались из клинических наблюдений. Данные, полученные у гипертензивных пациентов с АГ 1–2-й степени и С3–С4 стадиями хронической болезни почек, показывают, что LCZ696 в дозах 200–400 мг/сутки в течение 8 недель также способен оказывать выраженный антигипертензивный эффект и в этой популяции больных, который сопровождается умеренным снижением альбуминурии. Для более полной оценки клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 у больных АГ, включая пациентов с нарушенной функцией почек, необходимы длительные крупномасштабные клинические исследования.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, LCZ696 (сакубитрил/валсартан), функция почек

*Для цитирования:* Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В. Двойная блокада неприлизина и АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии больных с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):498–506. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-498-506

---

---

## Dual neprilysin and AT<sub>1</sub>-angiotensin receptor blockade: a novel approach for antihypertensive and nephroprotective therapy

O. B. Kuzmin, V. V. Zhezha, V. V. Belyanin,  
N. V. Buchneva, L. N. Landar, S. V. Serdyuk  
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

**Corresponding author:**  
Oleg B. Kuzmin,  
Orenburg State Medical University,  
7 Park Avenue, Orenburg, 460000 Russia.  
Phone: +7(3532)77-49-66.  
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 20 December 2016;  
accepted 15 February 2017.

---

---

### Abstract

The review presents data on the role of natriuretic peptides in the pharmacodynamics of LCZ696 (sacubitril/valsartan) and the results of clinical studies evaluating its clinical efficacy in patients with arterial hypertension (HTN), including those with impaired renal function. LCZ696 when administered as monotherapy at doses 200–400 mg/day for 8 weeks causes a clinically significant antihypertensive effect in patients with essential HTN 1–2 degree, as well as when used in combination therapy in HTN 3 degree. Short-term use of the drug is not accompanied by angioedema occurrence or other side effects. These results apply mainly to patients with primary HTN with relatively preserved kidney function and without diabetes mellitus, as subjects with serum creatinine > 133 micromole/L and patients with type 1 and 2 diabetes mellitus were excluded. Available data show that LCZ696 at doses 200–400 mg/day for 8 weeks also provides obvious antihypertensive effect and a moderate decrease in albuminuria in patients with HTN 1–2 degree and chronic kidney disease 3–4 stage. The long-term, large-scale clinical trials are needed for a more complete assessment of the clinical efficacy and safety of LCZ696 in hypertensive patients, including patients with impaired renal function.

**Key words:** arterial hypertension, LCZ696 (sacubitril/valsartan), renal function

*For citation: Kuzmin OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV, Landar LN, Serdyuk SV. Dual neprilysin and AT<sub>1</sub>-angiotensin receptor blockade: a novel approach for antihypertensive and nephroprotective therapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):498–506. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-498-506*

### Введение

LCZ696 (сакубитрил/валсартан) — новый препарат из группы ингибиторов вазопептидаз, состоящий из сакубитрила, ингибитора неприлизина, метаболизирующего натрийуретические пептиды (НУП) и другие вазоактивные пептиды, и блокатора AT<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (БРА) валсартана. Добавление к валсартану сакубитрила (АНУ377), активирующего систему циркулирующих и тканевых НУП, позволило создать препарат, который обладает не только более выраженным, чем у валсартана, антигипертензивным эффектом [1, 2],

но и улучшенными кардиопротективными [3, 4] и нефропротективными свойствами [5].

По данным исследования PARADIGM-HF, включавшего 8442 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функционального класса (по Нью-Йоркской классификации, NYHA) с фракцией выброса < 40%, LCZ696 существенно превосходит ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл как по снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации пациентов по поводу ХСН, так и по таким клиническим исходам, как общая

смертность, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых и других заболеваний. При этом профиль безопасности препарата, оцениваемый по частоте выявления основных побочных эффектов (эпизоды гипотензии и ухудшения функции почек, гиперкалиемия и ангионевротический отек) примерно соответствует аналогичному показателю эналаприла [6, 7]. С учетом результатов исследования PARADIGM-HF эксперты, подготовившие Рекомендации ESC 2016 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, рассматривают LCZ696 как препарат для замены иАПФ у пациентов с систолической ХСН, получающих  $\beta$ -блокаторы и антагонисты альдостерона и толерантных к терапии иАПФ/БРА [8].

В настоящее время заканчивается 2-я фаза клинических испытаний LCZ696 как нового антигипертензивного средства для лекарственной терапии больных артериальной гипертензией (АГ). В обзоре представлены данные об особенностях участия НУП в фармакодинамике LCZ696 и первоначальные результаты, полученные при оценке его клинической эффективности в популяции пациентов с АГ, включая лиц с нарушенной функцией почек.

### **Система натрийуретических пептидов: биорегуляторный механизм, препятствующий повреждению сердечно-сосудистой системы и почек у больных артериальной гипертензией**

Фармакологические эффекты, возникающие под влиянием сакубитрила, связаны с подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (НЭП)), который участвует в метаболизме НУП и других вазоактивных пептидов, включая вазодилататоры брадикинин, адреномедуллин и вазоконстрикторы ангиотензин (Анг) II и эндотелин-1 [9].

Ключевую роль в действии сакубитрила на сердечно-сосудистую систему и почки играет активация системы НУП, прежде всего, предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и мозгового натрийуретического пептида (МНП), которые синтезируются преимущественно кардиомиоцитами предсердий и, в меньшей степени, желудочков и выделяются в кровь в ответ на нарастающее напряжение сердечной стенки. Оба пептида реализуют свои эффекты в клетках-мишенях через возбуждение гуанилатциклазных рецепторов А-типа (ГЦР-А), вызывающих повышение активности трансмембранной гуанилатциклазы (ГЦ), увеличение внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активацию протеинкиназы G [10]. В формирование биологических эффектов сакубитрила и других ингибиторов НЭП вовлекается также натрийуретический пептид С-типа (СНП),

который продуцируется не только клетками эндотелия сосудов, но и кардиомиоцитами, клетками почечных канальцев и других органов и тканей. СНП специфически взаимодействует с гуанилатциклазными рецепторами В-типа (ГЦР-В), возбуждение которых в конечном итоге также связано с активацией ГЦ/цГМФ/протеинкиназа G-сигнального пути [11]. ГЦР-А и ГЦР-В опосредуют все основные эффекты НУП в клетках-мишенях. Это, прежде всего, ослабление фибротического и гипертрофического повреждения миокарда [12], вазодилатация, угнетение пролиферации гладкомышечных клеток, антитромботическое и антиатеросклеротическое действие в сосудах [12–14], снижение секреции ренина, угнетение реабсорбции натрия в почках и ослабление склероза клубочков, канальцев и околоканальцевого интерстиция [15, 16]. В увеличении продукции NO эндотелиальными клетками, вазодилатации и антипролиферативном эффекте всех трех НУП участвуют также рецепторы С-типа, которые не связаны с ГЦ, а опосредуют свои эффекты через  $G_i$ -белки, ингибирующие в клетках-мишенях активность аденилатциклазы с последующей затем активацией фосфолипазы C [17, 18].

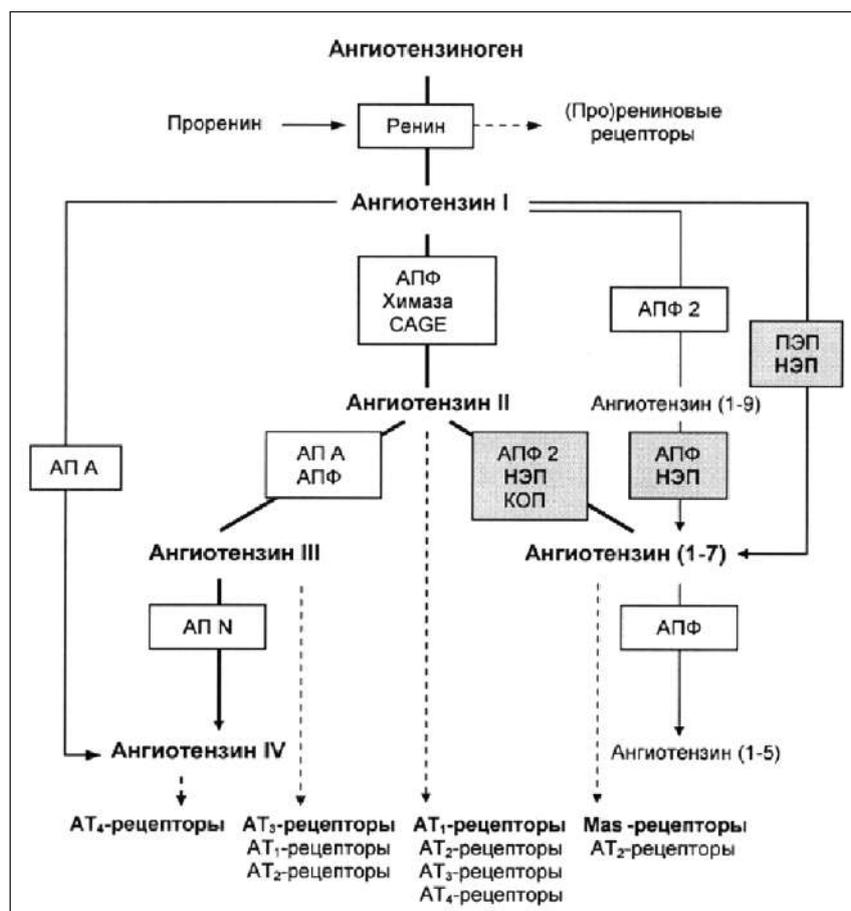
Эксперименты с генетически модифицированными животными подтверждают участие нарушения активности НУП в формировании АГ и сопутствующем повреждении внутренних органов. По данным, полученным на мышцах с «выбитым» геном трансмембранной сериновой протеазы, превращающей предшественники ПНП и МНП в активные пептиды, назначение солевой диеты вызывает, в отличие от контрольных животных, гипорениновую солечувствительную АГ, связанную с увеличением реабсорбции и задержкой натрия в организме [19]. Делеция локуса NPPB, кодирующего пропептид МНП, не только ускоряет развитие АГ у Dahl-солечувствительных крыс, но и активирует гены, вызывающие гипертрофию миокарда и увеличение массы левого желудочка сердца. У таких животных ускоряется ремоделирование сердца с увеличением жесткости сердечной мышцы, фиброзом миокарда и развитием дилатационной кардиомиопатии. Одновременно развивается нефропатия с выраженным гломерулосклерозом и резким повышением потери альбуминов с мочой [20]. Делеция локуса NPPC в эндотелиальных клетках мышей, нарушающая продукцию пропептида СНП, ведет к эндотелиальной дисфункции и повышению системного артериального давления (АД), которое сопровождается атеросклеротическим повреждением сосудов и появлением множественных аневризм [21]. У трансгенных мышей с вторичной АГ, вызванной субтотальной нефрэктомией, гипер-

экспрессия гена МНП, напротив, препятствует повышению АД и способствует ослаблению гипертрофии и склеротического повреждения клубочков с одновременным снижением выделения белков с мочой [22].

Становится все более очевидным, что НУП могут прямо вовлекаться в патогенез АГ у людей, выполняя функцию локальных регуляторов, препятствующих повышению АД и повреждению внутренних органов. Опубликованы данные о том, что в развитии семейной АГ участвует R539C мутация гена трансмембранной сериновой протеазы, вызывающая инактивацию фрагмента ее наружного домена, снижение активности и нарушение процесса активации ПНП и других НУП в сердечно-сосудистой системе [23]. В крупномасштабном генетическом исследовании выявлено 29717 лиц, у которых в локусах NPRPA/NPPB имеются rs5068 и rs198358 варианты аллелей, ассоциирующиеся с повышенной продукцией циркулирующих ПНП и МНП. Для таких людей характерны более

низкие значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) и существенно более низкий риск развития АГ (отношение шансов, ОШ = 0,85,  $p < 0,00005$  и ОШ = 0,79,  $p = 0,0002$  соответственно) [24]. У многих больных на ранней стадии эссенциальной гипертензии выявляется сниженное содержание в крови ПНП и особенно МНП, способствующее формированию начальной фазы АГ [25, 26], которое затем по мере прогрессирования заболевания сменяется нарастающим увеличением концентрации этих пептидов, достигающим максимума у пациентов с АГ 3-й степени [25, 27]. Повышенное содержание МНП особенно характерно для больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка сердца [25] и нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), при котором у пациентов с АГ 3-й степени уровень ПНП и МНП в крови возрастает по сравнению с нормотензивными лицами соответственно в 4,9 и 7,2 раза [27]. Поскольку содержание МНП в крови больных эссенциальной гипертензией

**Рисунок 1. Участие неприлизина (нейтральной эндопептидазы) в метаболизме пептидов ренин-ангиотензиновой системы**



**Примечание:** АПФ, АПФ-2 — ангиотензин-I-превращающие ферменты; CAGE — чувствительный к химостатину фермент, генерирующий ангиотензин II; ПЭП — пролиловая эндопептидаза; НЭП — нейтральная эндопептидаза; КОП — карбоксипептидаза; АП А — аминопептидаза А; АП N — аминопептидаза N. Жирным шрифтом выделены подтипы AT-ангиотензиновых рецепторов, специфически чувствительные к соответствующим эффекторным пептидам ренин-ангиотензиновой системы.

максимально коррелирует с тяжестью АГ, а не с показателями гипертрофии левого желудочка [25], можно полагать, что активация НУП в этих условиях имеет прежде всего компенсаторный характер и направлена на поддержание нормального АД и структурно-функционального состояния сердца, сосудистой системы и почек.

### Двойная блокада неприлизина и $AT_1$ -рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии пациентов с артериальной гипертензией

Ранние клинические исследования ингибиторов НЭП показали, что эти препараты увеличивают в крови больных эссенциальной гипертензией содержание цГМФ и ПНП и вызывают умеренный антигипертензивный эффект, который наиболее выражен в ранние сроки лекарственной терапии [28]. Однако сразу же стало очевидным, что монотерапия такими препаратами, несмотря на активацию НУП, оказывает неблагоприятное влияние на гормональный статус пациентов, что существенно ограничивает их практическое применение. Прежде всего это касается активации циркулирующей и тканевых ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС) с увеличением концентрации в крови Анг II [28], содержание которого в значительной степени определяется активностью НЭП, превращающей Анг I и Анг II в Анг (1–7), который является функциональным антагонистом Анг II (рис. 1 [29]). Более благоприятным в этом отношении оказался наиболее известный препарат из группы ингибиторов вазопептидаз омапатрилат, который является не только ингибитором неприлизина, но и АПФ-ключевого фермента, участвующего в превращении Анг I в Анг II. Вместе с тем выяснилось, что этот препарат, ослабляя действие РААС, вызывает избыточную активацию эффекторных звеньев калликреин-кининовой системы благодаря одновременному угнетению активности НЭП и АПФ (кининазы II), метаболизирующих брадикинин до неактивных пептидов (рис. 2). В результате существенно повышается риск ангионевротического отека и других осложнений, связанных с избыточным накоплением брадикинина. Согласно данным исследования OCTAVE, включавшего 25302 пациентов с нелеченой или неконтролируемой АГ, омапатрилат превосходит иАПФ эналаприл по эффективности антигипертензивной терапии, но критически уступает этому препарату по частоте выявления ангионевротического отека (2,17% против 0,68%) [30].

Двойной ингибитор неприлизина и  $AT_1$ -рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) создавался

**Рисунок 2. Участие неприлизина (нейтральной эндопептидазы) в метаболизме пептидов калликреин-кининовой системы**



**Примечание:** АПФ — ангиотензин-1-превращающий фермент; НЭП — нейтральная эндопептидаза.

прежде всего с целью снижения у больных риска развития ангионевротического отека. С этой целью в препарат включен ингибитор неприлизина сакубитрил, активный метаболит которого сакубитрилат (LBQ657) не подавляет, в отличие от омапатрилата, активность аминокептидазы P, участвующей совместно с НЭП и АПФ в метаболизме брадикинина, и поэтому вызывает существенно меньший прирост содержания этого пептида в тканях [31, 32]. Другой компонент LCZ696 БРА валсартан эффективно ослабляет избыточное действие РААС на клетки-мишени, связанное с подавлением активности НЭП, но, в отличие от омапатрилата, не является иАПФ и поэтому не тормозит процессы метаболизма брадикинина. Благодаря таким свойствам LCZ696 не уступает омапатрилату по способности подавлять активность РААС, но оказывает более слабое влияние на метаболизм брадикинина, снижающее риск развития ангионевротического отека [31, 32]. По данным исследования PARADIGM-HF, посвященного сравнению клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 и иАПФ эналаприла у 8442 больных систолической ХСН,

частота выявления ангионевротического отека составляет для исследуемых препаратов соответственно 0,2 и 0,1 % [6].

### Клиническая эффективность LCZ696 у гипертензивных больных с сохраненной и нарушенной функцией почек

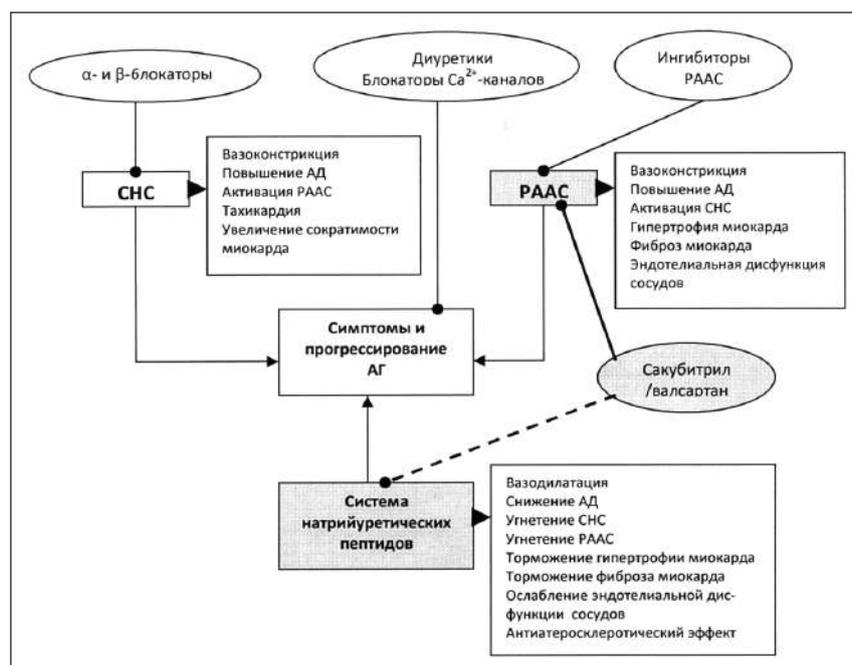
LCZ696 (Entresto, фирма Novartis), активирующий систему НУП и одновременно блокирующий  $AT_1$ -рецепторы периферических тканей (рис. 3 [33]), создавался для повышения эффективности лекарственной терапии ингибиторами РААС больных ХСН со сниженной и сохраненной фракцией выброса. В последнее время в рамках 2-й фазы клинических испытаний выполнен ряд клинических исследований, которые позволили получить первоначальные данные о его клинической эффективности и безопасности применения у больных АГ, включая лиц с нарушенной функцией почек.

В первом из них, включавшем 1328 больных эссенциальной гипертензией с АГ 1–2-й степени, сравнивались антигипертензивные эффекты LCZ696 в дозах 100, 200, 400 мг/сутки и БРА валсартана в дозах 80, 160 и 320 мг/сутки. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась по разнице между исходными значениями САД и ДАД и аналогичными показателями спустя 8 недель лечения. В результате выяснилось, что LCZ696 в дозе

400 мг/сутки вызывает у больных значительно более выраженное снижение САД (-12,5 против -6,44 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ) и ДАД (-6,25 против -4,15 мм рт. ст.,  $p = 0,0055$ ), чем валсартан при назначении в дозе 320 мг/сутки. Разницы между антигипертензивными эффектами LCZ696 в дозе 100 мг/сутки и валсартана в дозе 80 мг/сутки не обнаружено. В группе пациентов, подвергавшихся 24-часовому амбулаторному мониторингу АД ( $n = 427$ ), LCZ696 более эффективно снижал САД в дозах 200 мг/сутки (-3,23 мм рт. ст.) и 400 мг/сутки (-5,14 мм рт. ст.), чем валсартан в дозах 160 и 320 мг/сутки соответственно. Разницы при сравнении влияния этих доз препаратов на ДАД не выявлено. LCZ696 хорошо переносился больными, случаев ангионевротического отека или прекращения приема препарата не отмечено. Наиболее частыми побочными эффектами были зуд (2 %) для дозы 200 мг/сутки и диарея (3 %) для дозы 400 мг/сутки. Различия с валсартаном были незначимыми [2].

В другом исследовании проведено сравнение антигипертензивного действия LCZ696 в дозах 100, 200, 400 мг/сутки с плацебо у 389 пациентов азиатского происхождения с 1–2-й степенью эссенциальной гипертензии, которые отличаются повышенной солечувствительностью и часто сниженной активностью РААС [34]. В результате установлено, что LCZ696 в этой популяции больных оказывает

**Рисунок 3. Влияние двойного ингибитора неприлизина и  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов LCZ696 на активность нейрогормональных систем, участвующих в формировании артериальной гипертензии**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Прерывистой линией показано стимулирующее действие ингибитора неприлизина сакубитрила на активность системы натрийуретических пептидов.

выраженный антигипертензивный эффект. Разница между исходной величиной САД и его значением спустя 8 недель монотерапии в группах активного лечения по сравнению с группой плацебо составила для доз 100, 200 и 400 мг/сутки соответственно  $-11,86$ ,  $-12,57$  и  $-15,38$  мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ). Аналогичные данные для ДАД составляют соответственно  $-7,84$ ,  $-7,99$  и  $-8,76$  мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ). Все исследованные дозы LCZ696 вызывали также нарастающее снижение 24-часового амбулаторного САД и ДАД. Каких-либо существенных побочных эффектов, включая ангионевротический отек, не отмечено [35].

Недавно опубликованы первоначальные сведения, полученные при оценке антигипертензивного действия LCZ696 в течение 8 недель наблюдения в небольшой ( $n = 35$ ) группе больных эссенциальной гипертензией азиатского происхождения с АГ 3-й степени. У большинства пациентов выявлена С2 стадия хронической болезни почек (СКФ  $60-90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). LCZ696 добавлялся к лекарственной терапии, не включавшей иАПФ/БРА, первоначально в дозе 200 мг/сутки, при отсутствии адекватного контроля АД дозу препарата увеличивали до 400 мг/сутки. Средние исходные значения САД/ДАД в исследуемой группе пациентов составляли  $173,4/112,4$  мм рт. ст., пульсового давления —  $61,0$  мм рт. ст. К концу наблюдения величина этих показателей в среднем значительно снизилась соответственно на  $35,3/22,1$  и  $13,2$  мм рт. ст. Различные побочные эффекты встречались у  $48,6\%$  больных, однако среди них не было отмечено случаев головокружения, эпизодов гипотонии или ангионевротического отека [36].

В исследовании, включавшем 32 больных азиатского происхождения с эссенциальной гипертензией или вторичной почечной АГ, получены первые данные об антигипертензивном и нефропротективном эффектах LCZ696 у лиц с С3–С4 стадиями хронической болезни почек. Средние исходные значения САД/ДАД в этой группе пациентов составляли  $151,6/86,9$  мм рт. ст., сывороточный креатинин  $122,4$  мкмоль/л, уровень СКФ  $41,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и отношение альбумин/креатинин мочи —  $7,3$  мг/ммоль (альбуминурия А2). LCZ696 назначался больным первоначально в дозе 100 мг/сутки, которая для достижения целевого АД титровалась до 200 или 400 мг/сутки. Спустя 8 недель лечения было отмечено существенное уменьшение САД и ДАД в среднем соответственно на  $20,5$  и  $8,3$  мм рт. ст. Величина СКФ и содержание креатинина в сыворотке крови при этом значительно не изменились, а отношение альбумин/креатинин мочи снизилось на  $15,1\%$ , но не достигло нор-

мальных значений. Серьезных побочных эффектов, включая ангионевротический отек, гиперкалиемию или эпизоды гипотонии, не наблюдалось в течение всего периода терапии [37].

Результаты этих клинических испытаний подтверждают, что двойной ингибитор неприлизина и АТ<sub>1</sub>-рецепторов LCZ696 в дозах 200–400 мг/сутки оказывает клинически значимый антигипертензивный эффект при монотерапии больных эссенциальной гипертензией с АГ 1–2-й степени и при добавлении к лекарственной терапии пациентов с 3-й степенью АГ. Назначение этого препарата в течение 8 недель не сопровождается развитием ангионевротического отека или других опасных побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что эти данные распространяются в основном на больных первичной АГ с относительно сохраненной функцией почек и не страдающих сахарным диабетом, так как лица с содержанием креатинина в сыворотке крови  $> 133$  мкмоль/л и больные сахарным диабетом 1-го и 2-го типов исключались из клинических исследований. Данные, полученные в небольшой группе гипертензивных пациентов азиатского происхождения с АГ 1–2-й степени и С3–С4 стадиями хронической болезни почек, показывают, что LCZ696 в дозах 200–400 мг/сутки способен также при краткосрочном применении оказывать выраженный антигипертензивный эффект и в этой популяции больных, который сопровождается умеренным снижением выделения альбуминов с мочой.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Kusaka H, Sueta D, Koibuchi N, Hasegawa Y, Nakagawa T, Lin B et al. LCZ696, angiotensin II receptor-nepriylisin inhibitor, ameliorates high-salt-induced hypertension and cardiovascular injury more than valsartan alone. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1409–1417. doi:10.1093/ajh/hpv015
2. Ruilope LM, Ducat A, Bohm M, Lacourcieze Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375(9722):1255–1266. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966–8
3. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):71–88. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785
4. Pu Q, Brassard P, Javeshghani DM, Iglarz M, Webb RL, Amiri F et al. Effects of combined AT1 receptor antagonist/NEP inhibitor on vascular remodeling and cardiac fibrosis in SHRSP. *J Hypertens.* 2008;26(2):322–333. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f16aaf

5. Voors AA, Cori M, Liu LC, Claggett B, Zile MR, Pieske B et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserve ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(5):510–517. doi:10.1002/ejhf.232
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
7. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Cong J, Lefkowitz MP, Rizkala A et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54–61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. doi:10.1002/ejhf.592
9. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J.* 2011;278(11):1808–1817. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x
10. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: e002423. doi: 10.1161/JAHA.115.002423
11. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol. Reviews.* 2016;96(2):751–804. doi:10.1152/physrev.00022.2015
12. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptide in cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2006;69(2):318–328. doi:10.1016/j.cardiores.2005.10.001
13. Scotland RS, Cohen M, Foster P, Lovell M, Mathur A, Ahluwalia A et al. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(40):14452–14457. doi:10.1073/pnas.0504961102
14. Ichiki T, Izumi R, Cataliotti A, Larsen AM, Sandberg SM, Burnett JR. Endothelial permeability in vitro and in vivo: protective actions of ANP and omapatrilat in experimental atherosclerosis. *Peptides.* 2013;48:21–26. doi:10.1016/j.peptides.2013.07.020
15. Theiling F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implication in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(10): F1047–F1055. doi:10.1152/ajprenal.00164.2014
16. Yoshihara F, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Kawabara A, Horio T et al. Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor of atrial and B-type natriuretic peptides. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(2): 197–207. doi:10.1007/s10157-014-0982-1
17. Rose RA, Giles WR. Natriuretic peptide C receptor signaling in the heart and vasculature. *J Physiol.* 2008;586(2):353–366. doi:10.1113/jphysiol.2007.144253
18. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptide in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35(7):419–425. doi:10.1093/eurheartj/ehd466
19. Wang W, Shen J, Cui Y, Jiang G, Chen S, Peng J et al. Impaired sodium excretion and salt-sensitive hypertension in corin-deficient mice. *Kidney Int.* 2012;82(1):26–33. doi:10.1038/ki.2012.41
20. Holditch SJ, Schreiber CA, Nini R, Tonne JM, Peng K-W, Geurts A et al. B-type natriuretic peptide deletion leads to progressive hypertension, associated organ damage, and reduced survival. *Hypertension.* 2015;66(1):199–210. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05610
21. Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, Bubb KJ, Baliga RS, Lumsden VG et al. Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis. *J Clin Invest.* 2014;124(9):4039–4051. doi:10.1172/JCI74281
22. Kasahara M, Mukoyama M, Sugawara A, Makino H, Suganami T, Ogawa Y et al. Ameliorated glomeruli injury in mice overexpressing brain natriuretic peptide with renal ablation. *Am J Soc Nephrol.* 2000;11(9):1691–1701.
23. Dong N, Fang C, Jiang Y, Zhou T, Liu M, Zhou J et al. Corin mutation R539C from hypertensive patients impairs zymogen activation and generates of inactive alternative ectodomain fragment. *J Biol Chem.* 2013;288(11):7867–7874. doi:10.1074/jbc.M112.411512
24. Newton-Cheh C, Larsson MG, Vasan RS, Levy D, Block KD, Surti A et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348–353. doi:10.1038/ng.328
25. Belluardo P, Cataliotti A, Bonaiuto L, Giuffrè E, Maugeri E, Noto P et al. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Physiol.* 2006;291(4): H1529–H1535. doi:10.1152/ajpheart.00107.2006
26. Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, McKie P, Bellavia D et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1558–1565. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.049
27. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med.* 2015; 9(5):1901–1908. doi:10.3892/etm.2015.2345
28. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens.* 1993;11(4):407–416.
29. Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Ландарь Л. Н. Гломерулярная гипертензия: молекулярные механизмы повреждения подоцитов и мезангиальных клеток. *Нефрология.* 2016;20(4):39–45. [Kuzmin OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Landar LN. Glomerular hypertension: molecular mechanisms of podocyte and mesangial cells damage. *Nefrologiya = Nephrology.* 2016;20(4):39–45. In Russian].
30. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):103–111. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.014
31. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Liqueros-Saylan M, Sarangapani R et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50(4):401–414. doi:10.1177/0091270009343932
32. Hegde LG, Yu C, Renner P, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal Japanese plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(4):495–504. doi:10.1097/FJC.0b01e318210fc7e
33. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptide system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci.* 2015;170(2):57–77. doi:10.1042/Cs20150469
34. Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity in Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res.* 2003;26(7):521–525. doi:10.1291/hypres.26.521
35. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndt O, Back CH, Inubishi-Molessa A et al. Efficacy and safety of LCZ696,

a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63(4):698–705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002

36. Kario K, Tamaki Y, Okino N, Gotou H, Zhu M, Zhang J. LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor: the first experience in patients with severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(4):308–314. doi:10.1111/jch.12667

37. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, Gotou H, Charney A, Okino N et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res*. 2015;38(4):269–275. doi:10.1038/hr.2015.1

#### **Информация об авторах**

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Сердюк Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России.

#### **Author information**

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, Professor, Chief, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vitaly V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Natalia V. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Svetlana V. Serdyuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.151.5-07:616.831-005

## Изменения импедансной агрегатометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе

О. В. Родионова<sup>1</sup>, В. А. Сорокоумов<sup>1</sup>, Т. В. Вавилова<sup>2</sup>,  
Ю. Д. Богатенкова<sup>3</sup>, М. М. Мнускина<sup>3</sup>,  
И. Г. Крупоткина<sup>3</sup>, Л. А. Исаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Родионова Ольга Валентиновна,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
им. И. П. Павлова Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8,  
Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
04.12.16 и принята к печати 07.08.17.*

### Резюме

**Цель работы** — изучить изменения показателей импедансной агрегатометрии на фоне антиромбоцитарной терапии у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. **Материалы и методы.** Изучено 324 истории болезни пациентов с диагностированным нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. 252 пациента (77,7%) получали аспирин, 53 — клопидогрел (16,4%) и 19 пациентов (5,9%) находились на двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел). Одновременно все пациенты принимали в качестве вторичной профилактики антигипертензивные препараты, статины в стандартных дозах. Всем пациентам проводилась оценка функции тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии на аппарате CHRONO-LOG (США), модель 590. Исследование было выполнено в цельной крови с использованием в качестве индуктора аденозиндифосфата (АДФ) и коллагена. Конечная концентрация индукторов: АДФ — 10 мкМ/мл, коллаген — 2 мкг/мл. Полученные результаты исследования сравнивались с референтными интервалами, используемыми в работе клинико-диагностической лаборатории городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга. **Результаты.** У пациентов, находящихся на лечении препаратами аспирина в дозе 50–100 мг/сутки, происходит удлинение времени начала агрегации тромбоцитов до  $74,0 \pm 1,1$  (доверительный интервал — 71,8–76,2) с и уменьшается площадь под кривой агрегации тромбоцитов до  $53,8 \pm 1,1$  (51,7–55,9) ом × с при использовании коллагена в качестве индуктора. При исследовании агрегации тромбоцитов у пациентов, находящихся на лечении препаратами клопидогрела 75 мг 1 раз в день, происходит снижение амплитуды агрегации тромбоцитов до  $8,8 \pm 0,8$  (7,1–10,5) ом и площади под кривой агрегации до  $37,6 \pm 3,5$  (30,5–44,7) ом × с при использовании в качестве индуктора АДФ, а при использовании в качестве индуктора коллагена — удлинение времени начала агрегации (Lag Time) до  $76,9 \pm 5,3$  (66,3–87,5) с и уменьшение

площади под кривой агрегации тромбоцитов до  $53,6 \pm 2,9$  (47,4–59,5)  $\text{om} \times \text{s}$ . **Заключение.** Импедансная агрегатометрия может быть использована в качестве метода оценки влияния антиагрегантных препаратов на агрегацию тромбоцитов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе в условиях амбулаторной практики.

**Ключевые слова:** нарушение мозгового кровообращения, антиагрегантная терапия, импедансная агрегатометрия

Для цитирования: Родионова О. В., Сорокоумов В. А., Вавилова Т. В., Богатенкова Ю. Д., Мнускина М. М., Крупоткина И. Г., Исаева Л. А. Изменения импедансной агрегатометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):507–516. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516

---



---

## Changes in impedance agregatometry in patients with a history of stroke receiving antiplatelet drugs

O. V. Rodionova<sup>1</sup>, V. A. Sorokoumov<sup>1</sup>, T. V. Vavilova<sup>2</sup>,  
Y. D. Bogatenkova<sup>3</sup>, M. M. Mnuskina<sup>3</sup>,  
I. G. Krupotkina<sup>3</sup>, L. A. Isaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St Petersburg,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> City Consultation and Diagnostic Center № 1,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Olga V. Rodionova,  
First Pavlov State Medical University  
of St Petersburg,  
6/8 L. Tolstoy street, St Petersburg,  
197022 Russia.  
E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com

Received 4 December 2016;  
accepted 7 August 2017.

---



---

### Abstract

**Objective.** To study the changes of impedance agregatometry indicators in patients with a history of stroke receiving antiplatelet therapy. **Design and methods.** We analyzed 324 medical records of patients with cerebrovascular events in past. Among them 252 patients (77,7%) took aspirin, 53 patients (16,4%) — clopidogrel and 19 patients (5,9%) received in dual antiplatelet therapy. Simultaneously, all patients were treated with standard-dose antihypertensives and statins for secondary prevention. In all patients the impedance agregatometry was performed (CHRONO-LOG, USA, Model 590). The platelet function in whole blood was evaluated with the use of adenosine diphosphate (ADP, final concentration — 10  $\mu\text{M}/\text{ml}$ ) and collagen (2  $\text{mg}/\text{ml}$ ) as inductors. The results were compared with the reference values intervals used in the diagnostic laboratory of urban advisory diagnostic center № 1 of St. Petersburg. **Results.** The patients treated with aspirin show an increase in time of the beginning of platelet aggregation up to  $74,0 \pm 1,1$  (71,8–76,2) s and a platelet aggregation area under curve (AUC) decrease to  $53,8 \pm 1,1$  (51,7–55,9)  $\text{om} \times \text{s}$  when collagen is used as an inducer. The patients receiving clopidogrel 75 mg once daily demonstrate a decrease in amplitude of platelet aggregation to  $8,8 \pm 0,8$  (7,1–10,5)  $\text{om}$  and AUC to  $37,6 \pm 3,5$  (30,5–44,7)  $\text{om} \times \text{s}$  when adenosindiphosphate (ADF) is used as the inducer. Also clopidogrel (75  $\text{mg}/\text{day}$ ) therapy is associated with the prolongation of time of aggregation onset (Lag Time) to  $76,9 \pm 5,3$  (66,3–87,5) s, and with the decrease in AUC to  $53,6 \pm 2,9$  (47,4–59,5)  $\text{om} \times \text{s}$  when collagen is used

as the inductor. **Conclusions.** The impedance aggregatometry may be used to assess the impact of antiplatelet drugs on platelet aggregation in out-patients with a history of stroke.

**Key words:** stroke, antiplatelet therapy, impedance aggregatometry

*For citation: Rodionova OV, Sorokoumov VA, Vavilova TV, Bogatenkova YD, Mnuskina MM, Krupotkina IG, Isaeva LA. Changes in impedance aggregatometry in patients with a history of stroke receiving antiplatelet drugs. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):507–516. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516*

## Введение

Несмотря на большие достижения в установлении причин развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), разработке методов их первичной и вторичной профилактики, в настоящий момент инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире, в том числе и в России. Треть пациентов нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [1]. Снижается, но остается достаточно высокой заболеваемость повторными ОНМК, а почти четверть пациентов с повторными ОНМК погибают [2].

В структуре ОНМК сохраняется преобладание ишемического подтипа инсульта над геморрагическим [2]. В патогенезе ишемического инсульта ведущую роль играет агрегация тромбоцитов, которая, с одной стороны, является физиологическим защитным механизмом, а с другой — основой развития некардиоэмболического ОНМК. Крупный метаанализ, включавший 195 рандомизированных исследований, показал, что применение лишь одной лекарственной группы — антитромбоцитарных (антиагрегантных) препаратов — на 25% снижает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и на 17% риск общей смертности по сравнению с контрольной группой у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений ( $p < 0,0001$ ) [3]. С учетом высокой эффективности антитромбоцитарной терапии, согласно общепризнанному подходу, все пациенты с некардиоэмболическим ОНМК должны получать в качестве вторичной профилактики антиагрегантные препараты [4], наиболее распространенными в данной ситуации являются ацетилсалициловая кислота (аспирин) и клопидогрел. Также, с учетом активного развития хирургических методов профилактики ОНМК и наличия сочетанной кардиологической патологии (инфаркт миокарда, коронарное стентирование), все чаще возникает необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии (ДАТ).

Помимо эффективности антиагрегантной терапии, необходимо учитывать ее безопасность, поскольку применение аспирина увеличивает риск возникновения кровотечений из желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ) и внутричерепных кровотечений (0,10% в год при применении аспирина, 0,07% в год без его применения) [3]. Использование двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел) приводит к увеличению риска возникновения кровотечения из ЖКТ в 2–3 раза по сравнению с монотерапией аспирином. Абсолютный риск кровотечения из ЖКТ при двойной антиагрегантной терапии оценивают в диапазоне 0,6–2,0% [5]. Риск кровотечений на двойной антиагрегантной терапии увеличивается при длительном приеме [6]. Тем не менее возможность возникновения экстра- и интракраниальных кровотечений на фоне антиагрегантной терапии значительно ниже частоты предотвращенных сосудистых событий у пациентов высокого риска [3].

Таким образом, врачу необходимо поддерживать баланс между эффективностью и безопасностью данной терапии, на который влияет множество факторов: от приверженности пациента к лечению, сопутствующей патологии и терапии, возрастных изменений до генетической резистентности к конкретному препарату [7].

Аспиринорезистентность встречается, по разным данным, у 4–60% пациентов [10], резистентность к клопидогрелу в настоящий момент доказана и выявляется у 4–30% пациентов [11].

Таким образом, в настоящий момент назрела клиническая необходимость исследования агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. Осуществленная на основе такого знания персонализация терапии может быть существенным резервом в повышении эффективности и безопасности данного вида лечения.

Однако для реализации потребности врача в надежных и доступных лабораторных тестах, определяющих индивидуальную чувствительность к антиагрегантному препарату, требуются дальнейшие исследования [8, 9]. Оптимальный метод исследования для выявления резистентности или чувствительности к антиагрегантам не определен. Особенности проведения исследования, сложности стандартизации, отсутствие контрольных материалов не позволяют остановиться на конкретном виде измерений. Несмотря на то что в 2012 году исследование агрегации тромбоцитов при наруше-

нии мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу было внесено в стандарты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с данной патологией [12–15], рекомендаций по выбору лабораторного подхода, единого для всех лечебно-профилактических учреждений, в настоящее время нет, так же, как не существует международных и отечественных рекомендаций по изменению терапии антиагрегантными препаратами по результатам оценки функции тромбоцитов у кардиологических или неврологических пациентов.

В этих условиях исследование агрегации импедансным методом представляется оптимальным, поскольку его проводят в цельной крови, без пробоподготовки, уменьшая тем самым влияние преаналитического этапа на результаты и сокращая время исследования.

**Цель работы** — изучить изменения показателей импедансной агрегатометрии на фоне антитромбоцитарной терапии у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе.

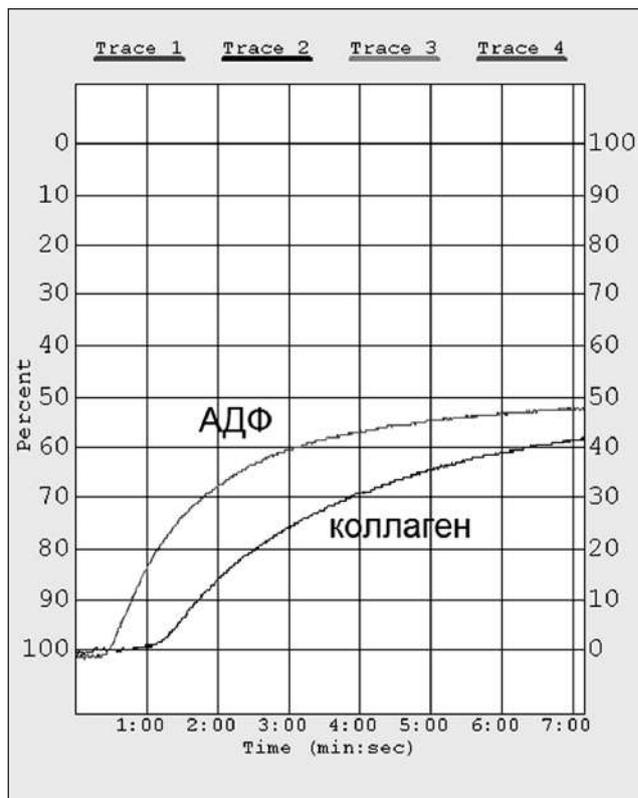
#### Материалы и методы

В ходе работы был проведен ретроспективный анализ 324 историй болезни пациентов за 2013–2014 годы с диагностированным нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, наблюдающихся в неврологическом отделении городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга. У 60 пациентов (18,5%) сопутствующим диагнозом был сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации. Из анализа были исключены пациенты, у которых имелась сопутствующая патология системы гемостаза или любое другое заболевание в стадии обострения на момент исследования агрегации тромбоцитов.

По структуре диагноза: у 133 пациентов в анамнезе было диагностировано ОНМК по типу ишемии неуточненного патогенетического варианта, у 99 пациентов — атеротромботическое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, у 25 пациентов — лакунарное нарушение мозгового кровообращения, у 3 пациентов в анамнезе имело место кардиоэмболическое нарушение мозгового кровообращения, у 10 пациентов в анамнезе — ОНМК по типу геморрагии (гипертонический вариант) и у 1 пациента — венозный инфаркт в анамнезе. У 53 пациентов было диагностировано хроническое нарушение мозгового кровообращения.

252 пациента (77,7%) получали аспирин, 53 — клопидогрел (16,4%) и 19 пациентов (5,9%) нахо-

**Рисунок 1. Результат импедансной агрегатометрии у пациента Н. 60 лет, не получающего антиагрегантные препараты**



**Примечание:** АДФ — аденозиндифосфат.

дились на двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел). Одновременно все пациенты принимали в качестве вторичной профилактики антигипертензивные препараты, статины в стандартных дозах.

Всем пациентам проводилась оценка активности тромбоцитов с помощью импедансной агрегатометрии на аппарате CHRONO-LOG (США), модель 590. Исследование проводилось в цельной крови с использованием в качестве индуктора аденозиндифосфата (АДФ) и коллагена. Конечная концентрация индукторов: АДФ — 10 мкМ/мл, коллаген — 2 мкг/мл.

Результат исследования регистрировался в виде кривой изменения электрического потенциала (рис. 1) с расчетом трех показателей для каждого индуктора:

1. Lag Time (сек) — время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов, которую может зафиксировать прибор, отражает время задержки реакции тромбоцитов. Связь времени задержки с функциональной активностью тромбоцитов обратно пропорциональная: чем ниже активность, тем позже начинается подъем кривой агрегации.

2. Амплитуда агрегации (ом) — максимальное значение изменения электрического потенциала

соответственно выраженности агрегации в ответ на введение индуктора.

3. Площадь под кривой агрегации (area under curve — AUC,  $\text{ом} \times \text{с}$ ) — показатель, интегрально отражающий тромбоцитарную активность и зависящий от соотношения амплитуды агрегации и скорости ее нарастания в условиях фиксированного общего времени исследования.

Связь агрегации тромбоцитов с амплитудой и площадью под кривой агрегации прямая — чем меньше данные показатели, тем меньше агрегационная способность.

Полученные результаты исследования сравнивались с референтными интервалами импедансной агрегатометрии, используемыми в работе клинико-диагностической лаборатории городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга (табл. 1).

Одновременно у пациентов определяли липидный спектр крови, С-реактивный белок, фибриноген, D-димер и антиген фактора Виллебранда.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

#### Статистические методы

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью крите-

рия Колмогорова–Смирнова. Для количественных переменных, распределение которых не отличалось от нормального, приведены среднее значение и стандартная ошибка среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25-го и 75-го квартилей.

Для описания разных значений категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности, точного критерия Фишера.

Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Краскела–Уоллиса.

Для поиска взаимосвязей между количественными данными, имеющими нормальное распределение, вычислялся коэффициент корреляции Пирсона.

Распределение пациентов по полу и средний возраст пациентов указаны в таблице 2. При статистическом анализе (критерий Краскела–Уоллиса,  $p = 0,90$ ) представленные группы не отличались по возрасту. Группа пациентов, получавших аспирин, отличалась от группы пациентов, получавших

Таблица 2

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ

	Пациенты, получающие аспирин (М (Q3; Q5))	Пациенты, получающие клопидогрел (М (Q3; Q5))	Пациенты, получающие ДАТ (М (Q3; Q5))
Средний возраст, годы	61 (56; 67)	61 (54; 67)	60 (56; 73)
Мужчины, %	45,3	64,2	63,2
Женщины, %	54,7	35,8	36,8

**Примечание:** ДАТ — двойная антиагрегантная терапия.

Таблица 1

#### РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИМПЕДАНСНОЙ АГРЕГАТОМЕТРИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КАЧЕСТВЕ ИНДУКТОРА АДЕНОЗИНДИФОСФАТА И КОЛЛАГЕНА (АППАРАТ CHRONO-LOG 590)

Показатель	Референтный интервал	Единицы измерения
Lag Time (АДФ)	13–32	с
Амплитуда агрегации (АДФ)	11–24	ом
Площадь под кривой агрегации (АДФ)	55–84	ом $\times$ с
Lag Time (коллаген)	34–66	с
Амплитуда агрегации (коллаген)	15–25	ом
Площадь под кривой агрегации (коллаген)	64–91	ом $\times$ с

**Примечание:** АДФ — аденозиндифосфат.

клопидогрел (точный двусторонний критерий Фишера,  $p = 0,015$ ), по полу, однако группы пациентов, получавших аспирин и двойную антиагрегантную терапию, по полу не различались ( $p = 0,16$ ), так же, как не различались по полу группы пациентов, получавших клопидогрел и двойную антиагрегантную терапию ( $p = 0,57$ ).

### Результаты и их обсуждение

Исследование агрегационной способности тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии у пациентов с ОНМК в анамнезе выявило закономерные изменения показателей агрегатограммы в зависимости от вида принимаемого препарата.

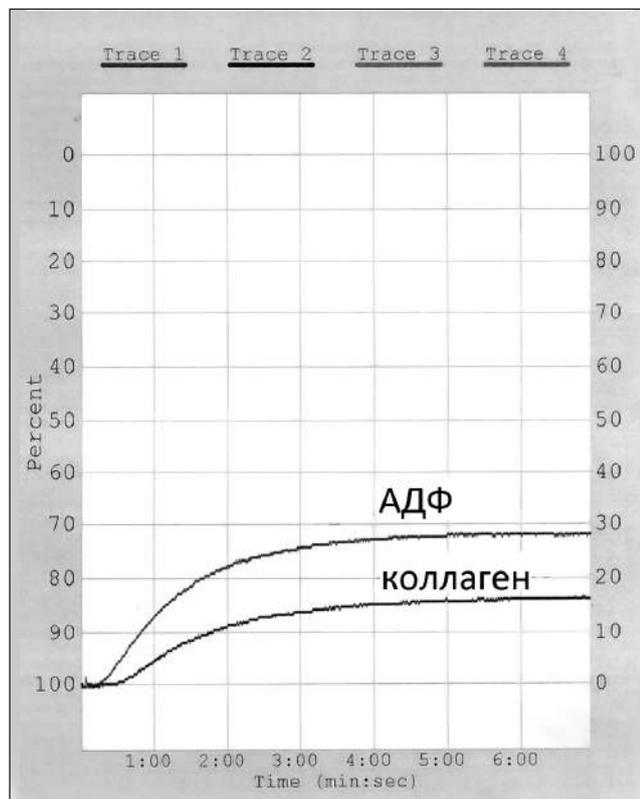
Для больных, получающих аспирин, характерны изменения коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов: удлинение времени начала агрегации тромбоцитов до  $74,0 \pm 1,1$  (доверительный интервал —  $71,8-76,2$ ) с и уменьшение АУС до  $53,8 \pm 1,1$  ( $51,7-55,9$ )  $\text{ом} \times \text{с}$  с формированием сильной обратной линейной связи между этими показателями ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Для больных, находящихся на терапии препаратами клопидогрела 75 мг 1 раз в день, характерным было изменение АДФ-индуцированной

агрегации в соответствии с механизмом действия препарата — блокадой тромбоцитарных рецепторов к АДФ. Отмечено снижение амплитуды агрегации тромбоцитов до  $8,8 \pm 0,8$  ( $7,1-10,5$ )  $\text{ом}$  и АУС до  $37,6 \pm 3,5$  ( $30,5-44,7$ )  $\text{ом} \times \text{с}$ . Между этими двумя показателями определяется сильная положительная линейная связь ( $r = 0,99$ ;  $p < 0,05$ ). У этой же группы пациентов выявлено одновременное снижение коллаген-индуцированной агрегации: удлинение времени начала агрегации до  $76,9 \pm 5,3$  ( $66,3-87,5$ ) с и уменьшение АУС до  $53,6 \pm 2,9$  ( $47,4-59,5$ )  $\text{ом} \times \text{с}$ . Между этими показателями также имелась достоверная линейная связь, однако обратная ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

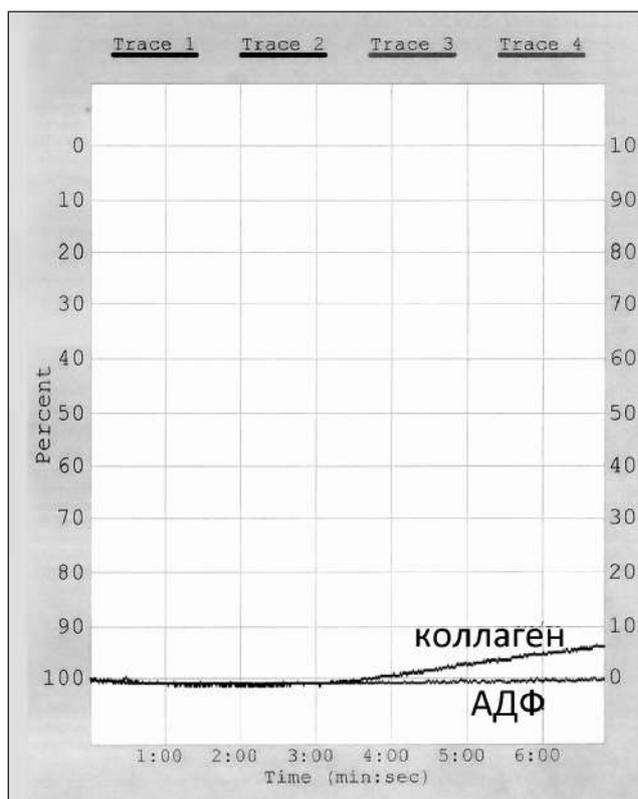
Объяснение полученных результатов лежит в механизме действия обоих препаратов. Клопидогрел является антагонистом P2Y<sub>12</sub> рецепторов к АДФ, и в случае хорошего фармакологического эффекта заблокированные рецепторы не способны воспринимать соответствующий внешний стимул. То есть результат исследования напрямую связан с механизмом действия препарата. Эффект аспирина реализуется через блокаду циклооксигеназы, прямого действия на АДФ-рецепторы нет, поэтому нет и снижения АДФ-индуцированной агрегации.

**Рисунок 2.** Снижение коллаген-индуцированной агрегации у больного К., принимающего аспирин в дозе 75 мг/сутки. Ответ на стимуляцию аденозиндифосфата сохранен



Примечание: АДФ — аденозиндифосфат.

**Рисунок 3.** Снижение аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов у больного М., принимающего клопидогрел в дозе 75 мг/сутки. Одновременное уменьшение ответа на индукцию коллагеном



Примечание: АДФ — аденозиндифосфат.

Независимо от причины ингибирования действия тромбоцитов (блокада АДФ-рецепторов или прерывание синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> аспирином), тромбоциты воспринимают коллагеновый сигнал через неповрежденный рецептор GPIa, но утрачивают способность провести сигнал «изнутри наружу» на рецепторы к фибриногену GPIIb/IIIa для обеспечения склеивания клеток между собой (агрегация тромбоцитов).

При сравнении коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов, находящихся на терапии препаратами аспирина и клопидогрела (по Lag-Time и площади под кривой агрегации), не получено значимых различий ( $p = 0,24$  и  $p = 0,95$  соответственно). Однако с учетом имеющейся разницы между этими группами по полу можно считать, что отсутствие различий в ответе на аспирин и клопидогрел при оценке коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов является только тенденцией.

Группа пациентов, получающих ДАТ, составила 19 человек, что не позволило рассчитать достоверные доверительные интервалы. Но при анализе результатов импедансной агрегатометрии методом описательной статистики отмечалась тенденция к снижению АДФ-индуцированной агрегации (снижение AUC и амплитуды) и коллаген-индуцированной агрегации (удлинение времени начала агрегации и снижение AUC) (рис. 4).

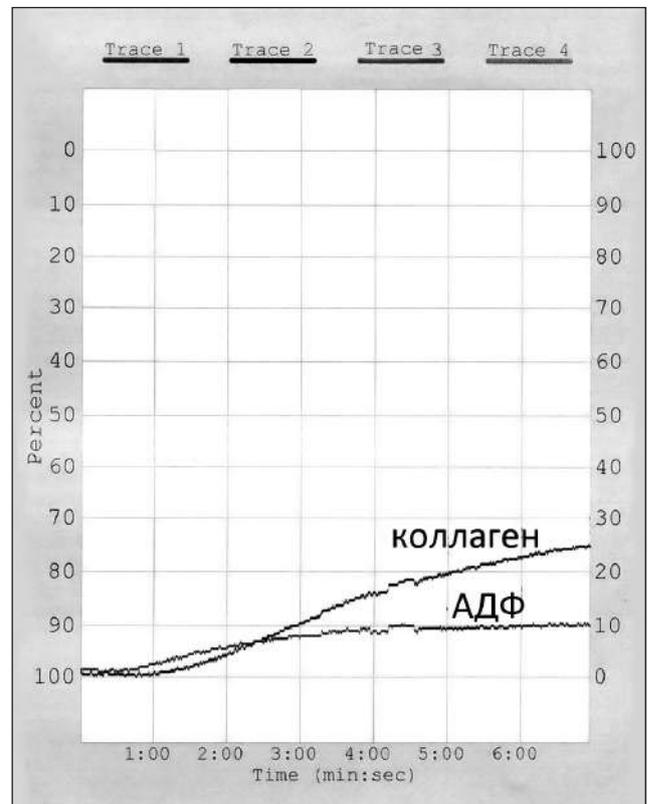
При сравнении результатов импедансной агрегатометрии пациентов, получающих аспирин, и пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, были выявлены значимые различия в медианах амплитуды 13 (10; 15) ом и 4 (2; 12) ом и площади под кривой 56,7 (44,2; 67,1) ом × с и 23,2 (10,6; 49,2) ом × с соответственно при исследовании АДФ-индуцированной агрегации.

Значимых различий в показателях импедансной агрегатометрии у пациентов, получающих ДАТ, и пациентов, получающих клопидогрел, не выявлено.

Особое место в амбулаторной практике занимают пациенты с сахарным диабетом, у которых риск развития сосудистых событий существенно повышен, в связи с чем они требуют особенно внимательного отношения, в том числе в оценке эффективности и безопасности антиагрегантной терапии. У 60 пациентов, включенных в анализ (18,5% случаев), сопутствующим диагнозом был сахарный диабет 2-го типа. Из них 47 пациентов находились на терапии препаратами аспирина, 11 — клопидогрелом, 2 пациента получали двойную антиагрегантную терапию (аспирин + клопидогрел).

Сравнение результатов оценки тромбоцитарной функции у лиц с сахарным диабетом и без данно-

**Рисунок 4. Снижение аденозиндифосфат-индуцированной и коллаген-индуцированной агрегации у больного К., принимающего двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел 75 мг/сутки + аспирин 100 мг/сутки)**



**Примечание:** АДФ — аденозиндифосфат.

го заболевания показало, что основные изменения касаются АДФ-индуцированной агрегации: наличие сахарного диабета не влияет на амплитуду и площадь под кривой при терапии препаратами аспирина. В то же время оба показателя имеют тенденцию к снижению ( $p = 0,058$  и  $p = 0,059$  соответственно, критерий ANOVA) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема клопидогрела по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена:  $6,4 \pm 1,6$  против  $9,4 \pm 0,7$  ом и  $26,6 \pm 6,0$  против  $40,5 \pm 3,1$  ом × с соответственно.

В некоторых публикациях имеются указания на повышение индуцированной агрегации при наличии сахарного диабета 2-го типа [16]. В других работах не найдено взаимосвязи между углеводным обменом и агрегацией тромбоцитов [17]. Остается дискуссионным вопрос об эффективности антиагрегантных препаратов у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [5]. Полученные нами данные в условиях высокой стандартизации преаналитического этапа исследования (постоянный персонал, осуществляющий венопункцию, близость лабораторного помещения и минимальные сроки от момента забора крови до проведения исследования, использование реагентов произво-

дителя оборудования, отсутствие лабораторной пробоподготовки, активирующей тромбоциты) представляются максимально объективными. Однако небольшая величина выборки (11 больных, принимающих клопидогрел) требует дополнительных исследований и клинических наблюдений. Тем не менее полученные для больных сахарным диабетом данные согласуются с результатами в целом по исследованной группе: клопидогрел активно блокирует АДФ-индуцированную агрегацию, определяет ответ тромбоцитов при двойной терапии, а также, вероятно, влияет и на другие внутриклеточные сигнальные механизмы, активированные при сахарном диабете. Кроме того, при известном вкладе дисфункции эндотелия у данной группы больных исследование тромбоцитов *in vitro* в условиях изоляции от сосудистой стенки может выявлять именно тромбоцитарные реакции на внешний стимул.

Анализ взаимосвязи между показателями импедансной агрегатометрии, липидного спектра крови, С-реактивным белком, фибриногеном, D-димером и фактором Виллебранда не выявил значимых связей между указанными показателями. Исключением стало наличие слабой положительной связи между площадью под кривой агрегации тромбоцитов у пациентов, получающих терапию клопидогрелом, и уровнем С-реактивного белка ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), а также с уровнем липопротеинов низкой плотности ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

В октябре 2016 года также проведено телефонное интервью 100 пациентов, которые были включены в данное исследование с целью выявления у них повторных транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемических инсультов, инфарктов миокарда, а также геморрагических осложнений за период от двух до трех лет после перенесенного ишемического инсульта. У 16 пациентов было выявлено повторное сердечно-сосудистое событие (неинвалидизирующий инсульт, ТИА, транзиторная монокулярная слепота или инфаркт миокарда). Один пациент умер от причин, не связанных с сердечно-сосудистой патологией. Жизнеугрожающих кровотечений не зафиксировано. У трех пациентов отмечено появление спонтанных, клинически незначимых подкожных гематом (2 пациента получают терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты, 1 — клопидогрелом). При статистическом анализе этих данных не выявлено связи между изменениями показателей импедансной агрегатометрии и развитием ишемических или геморрагических событий в данной подгруппе пациентов.

## Выводы

В результате проведенной нами работы выявлены количественные изменения агрегации тромбоцитов на фоне терапии препаратами аспирина и клопидогрела, определяемые методом импедансной агрегатометрии с конкретными индукторами (АДФ и коллаген). Данные изменения, вероятно, могут служить дополнительным обоснованием оценки антиагрегантного эффекта указанных препаратов. При терапии аспирином целесообразно использовать в качестве индуктора коллаген, так как на фоне его приема происходит значимое удлинение времени начала агрегации тромбоцитов до  $74,0 \pm 1,1$  с и уменьшение площади под кривой агрегации до  $53,8 \pm 1,1$  ом  $\times$  с. В то же время при терапии препаратами клопидогрела необходимо использовать оба индуктора, так как значимые изменения затрагивают как АДФ-индуцированную агрегацию (снижается амплитуда агрегации тромбоцитов до  $8,8 \pm 0,8$  ом и AUC до  $37,6 \pm 3,5$  ом  $\times$  с), так и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов (удлиняется время начала агрегации до  $76,9 \pm 5,3$  с и уменьшается AUC до  $53,6 \pm 2,9$  ом  $\times$  с). На фоне сахарного диабета 2-го типа отмечен феномен повышенной чувствительности к клопидогрелу *in vitro* у неврологических больных с ОНМК в анамнезе, что требует дальнейшего углубленного лабораторного и клинического анализа. С учетом возможного развития резистентности к действию антиагрегантных препаратов особенно полезно, по нашему мнению, данное исследование для пациентов, которым впервые назначается антиагрегантный препарат (исключение резистентности к препарату в условиях стартовой приверженности к терапии), для пациентов высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий, пациентов, которым производится смена антиагрегантной терапии, а также при подозрении врача на плохую приверженность пациента к терапии. Исследование должно быть продолжено в проспективном дизайне для определения клинической значимости выявленных реакций, их связи с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями и возможности коррекции дозы антиагрегантных препаратов для улучшения результатов терапии и прогноза.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Список литературы / References

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в РФ: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2007;8:4–

10. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in Russia: the time of active joint action. Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova. 2007;8:4–10. In Russian].
2. Стаховская Л. В., Клочихина О. А., Богатырева М. Д., Коваленко В. В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010 гг.). Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2013;5:4–10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of territorial and population register (2009–2010). Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova. 2013;5:4–10. In Russian].
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. Br Med J. 2002;324(7329):71–86.
4. Скворцова В. И., Шаманов Н. А. Вторичная профилактика. Анти тромботическая терапия. В: Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками: Бионика; 2008. 35 с. [Skvortsova VI, Shamanov NA Secondary prevention. Antithrombotic Therapy. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Bionica, 2008. p. 35. In Russian].
5. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л., Малышева А. М., Полянская Ю. Н. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности. Клиницист. 2011;2:72–79. [Martsevich SU, Kutishenko NP, Ginzburg ML, Malysheva AM, Polyanskaya UN. Antiplatelet therapy in patients with high risk of thrombotic complications: the problem of efficiency, safety and commitment. Clinists = The Clinician. 2011;2:72–79. In Russian].
6. Chen S, Shen Q, Tang Y, He L, Li Y, Li H et al. Efficacy and safety of adding clopidogrel to aspirin on stroke prevention among high vascular risk patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Plos One. 2014;9(8):1–10. doi:10.1371/journal.pone.0104402
7. Заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих анти тромботическую терапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):679–687. [The conclusion of the Council of multi-disciplinary experts of the Russian Society of Angiology and Vascular Surgery, Russian Scientific Society of endovascular diagnostics and treatment, the National Association for fighting strokes, the National Scientific Society of inflammation. The role of testing platelet functional activity in the prevention of cardiovascular events in patients receiving antiplatelet therapy. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2014;10(6):679–687. In Russian].
8. Столяр М. А., Ольховский И. А. Определение аспирино-резистентности тромбоцитов *in vitro* по данным оптического и импедансометрического методов. Вестник НГУ: серия биология, клиническая медицина. 2012;10(5):36–42. [Stolyar MA, Olkhovskiy IA. Evaluation of aspirin platelet resistance *in vitro* according to the optical and impedance metric methods. Bulletin of NSU: a series of biology, clinical medicine. 2012;10(5):36–42. In Russian].
9. Ferguson A, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability review of the published literature. Texas Heart Inst J. 2008;35(3):313–320.
10. Oxley TJ, Dowling RJ, Mitchell PJ, Davis S, Yan B. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures. Frontiers in Neurology. 2011;2:89. doi:10.3389/fneur.2011.00083
11. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. Am J Cardiol. 2009;227–233. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.022
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1693 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при транзиторной ишемической атаке. Доступен с: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8945-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1693n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-tranzitornoy-ishemicheskoy-atake> [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 № 1693n approving the specialized medical care standard for transient ischemic attack. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8945-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1693n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-tranzitornoy-ishemicheskoy-atake>. In Russian].
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1692 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение). Доступен с: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8969-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1692n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-vnutrimozgovom-krovoizliyanii-konservativnoe-lechenie>. [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 g № 1692n approving the specialized medical care standards in intracerebral hemorrhage (conservative treatment). Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8969-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1692n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-vnutrimozgovom-krovoizliyanii-konservativnoe-lechenie>. In Russian].
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1740 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Доступен с: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>. [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 № 1740n approving the specialized medical care standard in cerebral infarction. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>. In Russian].
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1749 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальном кровоизлиянии (консервативное лечение). Доступен с: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=145061&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.02678298372872079>. [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 № 1749n approving the specialized medical care standard in subarachnoid hemorrhage (conservative treatment). Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=145061&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.02678298372872079>. In Russian].
16. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Захарова М. Ю., Ключерева Н. Н., Роднина О. С., Солпов А. В. Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Сахарный диабет. 2012;2:49–53. [Kuznik BI, Vitkovskii YA, Zakharova MY, Kluchereva NN, Rodnina OS, Solpov AV. Aggregation activity of blood cells in

patients with diabetes mellitus type 1 and 2. *Diabetes*. 2012;2:49–53. In Russian].

17. Агаркова С. А., Филатова О. В., Костюченко Г. И. Агрегационная активность тромбоцитов у женщин с сахарным диабетом второго типа при приеме ацетилсалициловой кислоты. *Известия Алтайского государственного университета*. 2014;15–19. doi:10.14258/izvasu (2014)3.2–01. [Agarkova SA, Filatova OV, Kostuchenko GI. Platelet aggregation activity in women with diabetes of the second type when receiving acetylsalicylic acid. *The News of Altai State University*. 2014;15–19. doi:10.14258/izvasu (2014)3.2–01. In Russian].

#### **Информация об авторах**

Родионова Ольга Валентиновна — врач-невролог неврологического отделения № 1 клиники научно-исследовательского института неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Сорокоумов Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа; врач-гематолог СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Богатенкова Юлия Дмитриевна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Мнускина Марина Михайловна — заведующая клинико-диагностической лабораторией СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Крупоткина Ирина Георгиевна — кандидат биологических наук, врач клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Исаева Людмила Александровна — врач клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1».

#### **Author information**

Olga V. Rodionova, MD, Neurologist, Neurological Department № 1, Research Institute, Neurology Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Viktor A. Sorokoumov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Tatyana V. Vavilova, MD, PhD, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Chief Out-of-Staff Specialist of Clinical Laboratory Diagnostics of the Northwestern Federal District, Hematologist, City Consultation and Diagnostic Center № 1;

Yuliya D. Bogatenkova, MD, PhD, Neurologist, Head, Neurological Department, City Consultation and Diagnostic center № 1;

Marina M. Mnuskina, MD, Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, City Consultation and Diagnostic Center № 1;

Irina G. Krupotkina, PhD in Biology, Physician, Clinical and Diagnostic Laboratory, City Consultation and Diagnostic Center № 1;

Lyudmila A. Isaeva, MD, Physician, Clinical and Diagnostic Laboratory, City Consultation and Diagnostic Center № 1.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1-085: 616.36

## Ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (результаты когортного исследования «ПАНДА»)

И. А. Золотовская<sup>1</sup>, И. Л. Давыдкин<sup>1</sup>, Н. Ю. Боровкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

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

### Контактная информация:

Золотовская Ирина Александровна,  
ФГБОУ ВО Самарский  
ГМУ Минздрава России,  
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,  
Россия, 443099.  
E-mail: zolotovskay@list.ru

Статья поступила в редакцию  
04.01.17 и принята к печати 18.02.17.

### Резюме

**Цель исследования** — субанализ исследования «ПАНДА» (изучение показателей функции почек у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)) — изучение ренально-ассоциированного эффекта «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне приема НПВП. **Материалы и методы.** Включено 407 больных, получавших один из четырех НПВП: мелоксикам (в дозе 15 мг/сут), эторикокиб (60 мг/сут), нимесулид (200 мг/сут) или целекоксиб (200 мг/сут) в течение 14 дней. На пяти визитах проводился контроль уровня артериального давления (АД), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показателей в крови цистатина С. **Результаты.** Анализ полученных результатов проводили поэтапно. На первом этапе все результаты оценивались во всей группе больных (n = 407). На втором этапе проводили анализ полученных показателей в 4 группах больных в зависимости от принимаемого НПВП. На третьем этапе (субанализ) нами были выделены 3 группы пациентов: 1-я группа (n = 62) — пациенты, в анамнезе у которых имелись АГ и сахарный диабет (СД), 2-я группа (n = 173) — пациенты с АГ и 3-я группа (n = 172) — пациенты без АГ и СД. **Выводы.** У больных с острой неспецифической болью в спине и АГ в анамнезе в период приема НПВП установлены статистически значимые закономерности изменения параметров систолического АД, диастолического АД, СКФ и цистатина С. Во взаимосвязи полученные данные позволяют говорить о ренально-ассоциированном эффекте «ускользания» антигипертензивной терапии, что особенно выражено на 7-й день приема НПВП. Все установленные изменения изучаемых показателей следует рассматривать как класс-эффект побочных реакций при приеме НПВП, без каких-либо преимуществ в отношении конкретного лекарственного средства.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, артериальная гипертензия, артериальное давление, снижение эффективности антигипертензивных препаратов

Для цитирования: Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Боровкова Н. Ю. Ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (результаты когортного исследования «ПАНДА»). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(6):517–528. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-517-528

---

---

## Renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in hypertensive patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (“PANDA” trial)

I. A. Zolotovskaya<sup>1</sup>, I. L. Davydkin<sup>1</sup>, N. Yu. Borovkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

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

**Corresponding author:**

Irina A. Zolotovskaya,  
Samara State Medical University,  
89 Chapaevskaya street, Samara,  
443099 Russia.  
E-mail: zolotovskay@list.ru

Received 4 January 2017;  
accepted 18 February 2017.

---

---

### Abstract

**Objective.** The subanalysis of the study “PANDA” (the study of renal function in patients with acute nonspecific pain in lower back during therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)) is the study of renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (HTN) receiving NSAID. **Design and methods.** We included 407 patients receiving one of the following NSAIDs for 14 days: meloxicam (15 mg/day), etoricoxib (60 mg/day), nimesulide (200 mg/day) or celecoxib (200 mg/day). Five visits were performed. During the visits blood pressure (BP), glomerular filtration rate (GFR), blood levels of cystatin C were assessed. **Results.** At first step, all parameters were evaluated in the whole group (n = 407). As the second step, we analyzed the indicators in 4 groups depending on the NSAID type. At the third stage (subanalysis) we allocated 3 groups of patients: 1 group (n = 62) — patients with a history of HTN and diabetes mellitus, group 2 (n = 173) patients with HTN, and group 3 (n = 172) — patients without HTN and diabetes mellitus. **Conclusions.** In patients with acute nonspecific back pain, with a history of HTN, NSAID intake is associated with the certain changes in BP, GFR and cystatin-C. Therefore, we can discuss a renal-associated escape effect of antihypertensive therapy. It is the most evident on the 7<sup>th</sup> day of NSAID therapy. All changes of the studied parameters should be considered as a class-effect adverse reactions of NSAIDs, without any benefits in relation to specific medications.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glomerular filtration rate, cystatin C, arterial hypertension, blood pressure, decreased effectiveness of antihypertensive drugs

For citation: Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Borovkova NYu. Renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in hypertensive patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (“PANDA” trial). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):517–528. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-517-528

## Введение

В условиях реальной клинической практики для купирования острых и хронических болевых синдромов наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их основной эффект обезболивания связан с блокированием простагландинов (ПГ), что достигается путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [1]. В организме человека ЦОГ представлена двумя основными изоформами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Реакция блокирования ЦОГ и синтеза арахидоновой кислоты — сложный процесс, так как ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются бифункциональными ферментами, которые влияют на целый каскад пероксидазных реакций с крайне нестабильными промежуточными реакциями, возникающими спонтанно с участием эндопероксидазы и гидропероксидазы [2]. В целом количество ПГ, индуцированных в клетке или ткани, определяется уровнем экспрессии ЦОГ-1, ЦОГ-2. Все НПВП, являясь синтетическими ингибиторами ЦОГ, имеют различия во взаимодействии и связывании с активным пулом арахидоновой кислоты, тем самым предопределяя специфичность фармакологических свойств в отношении побочных эффектов [3]. Известно, что блокирование системы ЦОГ-ПГ через несколько механизмов, в том числе почечных макрофагов и Т-клеточной инфильтрации, связано с развитием артериальной гипертензии (АГ) [4].

Клиническая эффективность НПВП, а также спектр их побочных реакций оцениваются с точки зрения степени приоритетности влияния на изоформы ЦОГ. Однако ЦОГ-специфичность — лишь один из факторов, определяющих профиль безопасности НПВП. Большинство традиционных НПВП ингибируют обе изоформы, несмотря на некоторые различия в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, их свойства зависят от фармакокинетических параметров при взаимодействии с другими лекарственными средствами (ЛС), от индивидуальных особенностей пациента, его соматического статуса. Побочные эффекты НПВП сегодня в фокусе внимания клиницистов в связи с высокой частотой их развития, особенно среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, в том числе АГ, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Самые часто встречающиеся нежелательные явления при применении НПВП — это развитие язвенной болезни, острого почечного повреждения, повышение риска развития инсульта, инфаркта [5–9]. Столь широкий спектр возможных нежелательных явлений объясняется целым рядом факторов, включая формирование оксидативного стресса в здоровых органах и тканях [6–11]. Эти класс-эффекты следует

учитывать при назначении НПВП у разных категорий больных в зависимости от их соматического статуса и потенциальных рисков развития нежелательных явлений. Для клинической практики определены основные рекомендации в отношении пациентов с анамнезом инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, АГ и других сердечно-сосудистых событий с указанием необходимости назначения НПВП в наименьшей эффективной дозе в течение максимально кратчайших сроков [12].

На сегодняшний день результаты целого ряда исследований в отношении нежелательных явлений при применении НПВП крайне противоречивы. Тем не менее этот класс ЛС самым активным образом используется в условиях реальной практики для купирования болевого синдрома у различной по своим гендерно-демографическим и клиническим характеристикам больных. Как было показано в исследовании Fosbol E. L. и соавторов (2009), риски развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП высоки и среди потенциально здоровых лиц [13]. В связи с этим сегодня представляется крайне актуальным изучение отдельных вопросов, в том числе влияние НПВП на изменение показателей артериального давления (АД) у пациентов с АГ, что позволит конкретизировать стратегии более безопасного приема различных режимов дозирования ЛС в отдельных группах больных. Особенно актуально рассмотрение вопросов реализации тех или иных побочных эффектов НПВП при взаимодействии с другими ЛС, в частности антигипертензивными препаратами, у пациентов, имеющих в анамнезе АГ с акцентом на возможные предопределяющие моменты таких негативных комбинаций [14].

В рамках когортного исследования «ПАНДА» (изучение показателей функции почек у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами) нами проведен субанализ с целью изучения ренально-ассоциированного эффекта «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с АГ на фоне приема НПВП.

## Материалы и методы

### *Общая характеристика обследованных больных*

Клиническая модель исследования представлена пациентами с острой неспецифической болью в нижней части спины, нуждающихся в назначении НПВП. Включено 407 больных (189 мужчин и 218 женщин — 46,4 и 53,6% соответственно), средний возраст которых составил  $56,6 \pm 6,9$  года. Критериями включения в исследование «ПАНДА» являлись: 1) возраст 45–70 лет (включитель-

но) безотносительно к полу больного; 2) первое в данном календарном году обращение пациентов амбулаторно с жалобами на боль в нижней части спины; 3) пациенты, не принимавшие ранее в течение предыдущих 3 месяцев НПВП; 4) отсутствие гипертонических кризов в течение предыдущих 4 недель, объективно подтвержденное данными автоматизированной информационной системы «Поликлиника»; 5) при наличии в анамнезе АГ пациенты, приверженные к антигипертензивной терапии (по данным амбулаторных карт). За критерии исключения были приняты: 1) верифицированная (документально подтвержденная) хроническая болезнь почек в анамнезе; 2) перенесенные ранее инсульт и (или) транзиторная ишемическая атака; 3) эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки; 4) активное желудочно-кишечное кровотечение; 5) цереброваскулярное или иное кровотечение; 6) воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; 7) гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; 8) выраженная сердечная недостаточность: II–IV функциональные классы хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); 9) выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайльда–Пью) или активное заболевание печени; 10) период после аортокоронарного шунтирования; 11) клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; 12) наличие признаков специфического характера повреждения позвоночника, а также наличие корешково-компрессионного синдрома.

#### *Дизайн исследования*

Многоцентровое проспективное исследование проводилось на базе восьми городских поликлиник Самары в период с 12.04.2016 по 25.09.2016. Всего были скринированы 1015 человек, из них критериям включения соответствовали 407 больных, которым назначены НПВП. Все пациенты методом конвертов были рандомизированы на 4 группы. Больные 1-й группы ( $n = 102$ ) получали мелоксикам (в дозе 15 мг/сут), 2-й группы ( $n = 102$ ) — эторикоксиб (60 мг/сут), 3-й группы ( $n = 103$ ) — нимесулид (200 мг/сут) и 4-й группы ( $n = 100$ ) — целекоксиб (200 мг/сут). Длительность наблюдения составила 21 день, в этот период были проведены пять визитов ( $V$ ), из которых  $V_1$ – $V_4$  — в период активной терапии НПВП,  $V_5$  — в период контроля. В соответствии с протоколом время визитов было определено следующим образом:  $V_1$  — исходно при обращении в лечебное учреждение и старт терапии НПВП,  $V_2$ ,

$V_3$ ,  $V_4$ ,  $V_5$  — через 3, 7, 14 и 21 день соответственно. Следует отметить, что пациентам не назначали анальгетики, миорелаксанты, антиконвульсанты. Данный шаг в исследовании был предпринят с целью исключения влияния других ЛС, помимо НПВП, на возникновение побочных эффектов. Во время  $V_1$  до назначения НПВП проводили тщательное, последовательное ознакомление пациентов с дизайном исследования, информирование их обо всех возможных побочных эффектах НПВП, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование и обработку персональных данных, а также на участие в исследовании. Все пациенты были предупреждены о том, что в любой момент могут выйти из исследования по любой причине.

На первом (до назначения ЛС) и всех последующих визитах оценивали уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (в см) и показатели «офисного» АД. Измерение АД проводилось аускультативным полуавтоматическим сфигмоманометром, прошедшим техническую проверку двукратно, с интервалом в 1–2 минуты (рассчитывалось среднее значение АД). Оценку биохимических показателей крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе “Sapphire-400” (производитель — Hirose Electronic System, Япония), включая определение следующих параметров: уровня глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ [15]. Цистатин С определяли в сыворотке крови по иммунотурбидиметрическому тесту (калибратор стандартизован в соответствии с европейским референсным материалом “ERM-DA471/IFCC”) с помощью диагностического набора “DiaSys” (Германия).

Анализ полученных результатов проводили поэтапно. На первом этапе все результаты оценивались во всей группе больных ( $n = 407$ ). На втором этапе проводили анализ полученных показателей в 4 группах больных в зависимости от принимаемого НПВП. На третьем этапе (субанализ) нами были выделены 3 группы пациентов: 1-я группа ( $n = 62$ ) — пациенты, в анамнезе у которых имелись АГ и СД, 2-я группа ( $n = 173$ ) — пациенты с АГ и 3-я группа ( $n = 172$ ) — пациенты без АГ и СД.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21 (лицензия № 20130626–3). Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы о равенстве средних в группах проводили апостериорные тесты (сравнения групп

попарно) по критерию Тьюки. Для сопоставления показателей в динамике применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерия Стьюдента). Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили —  $Me [Q25; Q75]$ . Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

### Результаты

Обследование всех пациентов было закончено без нарушения протокола. Средняя длительность приема НПВП составила  $13,4 \pm 1,02$  дней. Эффект обезболивания был достигнут в целом по группе, и на момент окончания приема НПВП уровень боли по шкале ВАШ составил  $2,33 \pm 1,08$  см. Не было отправлено ни одного извещения в Росздравнадзор о развитии побочных нежелательных явлений при приеме НПВП.

На первом этапе исследования оценивали показатели совокупно во всей группе ( $n = 407$ ) больных, общая клиническая характеристика которых на момент включения представлена в таблице 1. Уровень боли, оцененный по ВАШ, составил  $6,78 \pm 1,22$  см, что свидетельствовало о выраженности болевого синдрома среди обследуемых пациентов и являлось обоснованным показанием к назначению НПВП. Среди всех больных число лиц, имевших в анамнезе АГ, зарегистрированную в медицинской документации, составило 173 (42,5%) человека, 62 (15,2%) пациента состояли на диспансерном учете с СД 2-го типа, а также имели в анамнезе АГ. Все больные были компенсированы по своему соматическому статусу, привержены к антигипертензивной, гипогликемической терапии. На начало наблюдения средние значения всех лабораторных показателей не превышали нормированные/референсные. В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению АГ (2013) показатель офисного АД был отнесен нами к высокому нормальному [16].

Для всех больных, включенных в исследование, представленные результаты в таблице 2 отражают динамику показателей уровня систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), СКФ и цистатина С в период лечения НПВП, а также в отдаленном периоде (на 21-й день наблюдения). В отношении АД отмечена следующая динамика: статистически значимое повышение САД и ДАД на 3-и и 7-е сутки с последующим снижением и нормализацией показателей на  $V_4$  и  $V_5$ . Статистически значимой разницы по уровням САД и ДАД на начало исследова-

Таблица 1

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВО ВСЕХ ГРУППАХ  
НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ ( $n = 407$ )**

Показатель	Больные ( $n = 407$ )	
	$M \pm SD$	$Me [Q25; Q75]$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$27,56 \pm 4,32$	29,00 [26,00; 31,00]
Общий ХС, ммоль/л	$4,5 \pm 1,19$	4,81 [4,32; 5,62]
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,4 \pm 0,89$	2,75 [2,14; 3,05]
ТГ, ммоль/л	$1,17 \pm 0,53$	1,33 [1,11; 2,26]
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 1,3$	5,70 [4,90; 6,50]
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$89,37 \pm 9,22$	89,00 [82,00; 98,00]
Цистатин С, мг/л	$0,64 \pm 0,11$	0,62 [0,55; 0,69]
САД, мм рт. ст.	$137,26 \pm 9,12$	139,00 [129,00; 140,00]
ДАД, мм рт. ст.	$74,84 \pm 7,13$	75,00 [69,00; 81,00]

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$  или медианы и межквартильного размаха —  $Me$  (25-й перцентиль; 75-й перцентиль).

Таблица 2

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВО ВСЕХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ (n = 407)

Показатель	Визиты и уровни значимости различий									
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>	V <sub>5</sub>	P <sub>ANOVA</sub>	P <sub>1-5</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>3-5</sub>	
СКФ по формуле СКД-ЕРГ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	89,37 ± 9,22	88,66 ± 9,54	84,66 ± 11,90	85,20 ± 11,65	89,21 ± 9,92		0,999			
Уровень цистатина-С в крови, мг/л	0,64 ± 0,11	0,81 ± 0,21	0,83 ± 0,24	0,67 ± 0,15	0,67 ± 0,14	< 0,001	0,678	0,000	0,000	
САД, мм рт. ст.	137,26 ± 9,12	138,88 ± 10,25	140,55 ± 11,17	135,83 ± 8,26	136,05 ± 8,39		0,724			
ДАД, мм рт. ст.	74,84 ± 7,13	77,26 ± 8,45	80,34 ± 10,69	74,39 ± 6,66	74,47 ± 6,71		0,999			

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD.

ния по сравнению с 14-м и 21-м днями наблюдения не получено. По показателю СКФ получены следующие данные: снижение на V<sub>2</sub> со статистически значимым снижением между V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>. В дальнейшем отмечено повышение СКФ к V<sub>4</sub> и V<sub>5</sub>. Статистически значимых различий по уровню СКФ на момент начала исследования и через 21 день не наблюдалось. Повышение показателя цистатина С отмечено через 3 дня терапии, более выражено — к V<sub>3</sub> с дальнейшим снижением на V<sub>4</sub>, по окончании исследования статистически значимых различий между данными на V<sub>1</sub>-V<sub>5</sub> не было. При этом следует отметить, что в целом по группе средние показатели СКФ и цистатина С не превышали нормированных значений.

То есть, проведя анализ на первом этапе по всей группе больных, мы установили, что, несмотря на выявленные изменения, не было установлено каких-либо клинически значимых негативных тенденций, отражающих ухудшение ренальной функции при проведении статистической обработки полученных данных во всех группах больных с острой болью в спине, принимавших НПВП. При проведении корреляционного анализа установлено, что повышение САД (r = 0,441, p < 0,001) и ДАД (r = 0,449, p < 0,001) статистически значимо коррелировало с повышением уровня цистатина С, а также со снижением показателя СКФ: САД (r = -0,503, p = 0,018), ДАД (r = -0,499, p = 0,007) на V<sub>3</sub>.

Далее, на втором этапе, проведенный анализ парных тестов, представленный в таблице 3, а также на рисунках 1, 2, продемонстрировал, что статистически значимой разницы при сравнении показателей на всех пяти визитах у больных, рандомизированных в группы в зависимости от назначенного НПВП, не получено. Изменения показателей СКФ, цистатина С, САД, ДАД отмечены при приеме пациентами мелоксикама, эторикоксиба, нимесулида и целекоксиба. На рисунках 1, 2 наглядно представлено, что уровень САД и ДАД во всех 4 группах имел тенденцию к повышению, начиная с 3-х суток, достигая максимума к V<sub>3</sub>. В дальнейшем отмечено снижение АД до исходных значений к V<sub>4</sub>, которые оставались стабильными уже в период без лекарственной терапии НПВП.

Таким образом, на втором этапе мы получили результаты, свидетельствующие в целом о повышении АД в период с V<sub>2</sub> по V<sub>3</sub> с последующей нормализацией до начальных значений. И если рассматривать группу больных только как лиц определенного возраста и пола, принимавших НПВП по поводу болевого синдрома, то в целом изначально можно сделать вывод, что данный класс ЛС повышает АД вне зависимости от селективности ЛС, но это повыше-

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, ЦИСТАТИНА С У БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ НА ВИЗИТАХ V<sub>1</sub>-V<sub>5</sub>

Визиты	Мелоксикам	Эторикоксиб	Нимесулид	Целекоксиб	P <sub>ANOVA</sub>
САД, мм рт. ст.					
V <sub>1</sub>	136,91 ± 8,33	136,56 ± 9,46	137,45 ± 9,32	138,14 ± 9,38	0,633
V <sub>2</sub>	139,30 ± 9,73	138,19 ± 10,72	138,81 ± 10,29	139,23 ± 10,35	0,861
V <sub>3</sub>	140,81 ± 10,48	140,13 ± 11,63	140,90 ± 11,85	140,35 ± 10,78	0,954
V <sub>4</sub>	135,58 ± 7,56	135,29 ± 8,58	136,08 ± 8,39	136,39 ± 8,56	0,783
V <sub>5</sub>	136,06 ± 7,93	135,44 ± 8,64	136,22 ± 8,45	136,50 ± 8,62	0,832
ДАД, мм рт. ст.					
V <sub>1</sub>	74,79 ± 7,09	74,60 ± 7,18	75,00 ± 7,43	74,96 ± 6,91	0,978
V <sub>2</sub>	77,53 ± 8,23	77,08 ± 8,91	77,18 ± 8,44	77,23 ± 8,33	0,983
V <sub>3</sub>	80,75 ± 10,57	80,04 ± 10,67	80,48 ± 10,93	80,10 ± 10,74	0,961
V <sub>4</sub>	74,20 ± 6,34	74,09 ± 6,80	74,66 ± 7,12	74,62 ± 6,44	0,901
V <sub>5</sub>	74,19 ± 6,38	74,17 ± 6,77	74,72 ± 7,14	74,82 ± 6,63	0,853
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>					
V <sub>1</sub>	89,69 ± 9,30	89,17 ± 9,34	89,30 ± 9,28	89,33 ± 9,09	0,981
V <sub>2</sub>	88,84 ± 9,50	88,60 ± 9,60	88,45 ± 9,79	88,73 ± 9,39	0,992
V <sub>3</sub>	84,74 ± 12,01	84,43 ± 12,00	84,61 ± 12,10	84,86 ± 11,65	0,995
V <sub>4</sub>	84,86 ± 11,98	85,50 ± 11,69	85,14 ± 11,66	85,30 ± 11,44	0,983
V <sub>5</sub>	89,26 ± 10,03	88,95 ± 9,89	89,60 ± 9,63	89,01 ± 10,24	0,965
Цистатин С, мг/л					
V <sub>1</sub>	0,64 ± 0,11	0,65 ± 0,11	0,64 ± 0,11	0,64 ± 0,12	0,908
V <sub>2</sub>	0,81 ± 0,22	0,80 ± 0,20	0,81 ± 0,19	0,81 ± 0,21	0,987
V <sub>3</sub>	0,84 ± 0,25	0,84 ± 0,24	0,82 ± 0,24	0,84 ± 0,25	0,977
V <sub>4</sub>	0,68 ± 0,17	0,68 ± 0,16	0,67 ± 0,14	0,66 ± 0,15	0,842
V <sub>5</sub>	0,67 ± 0,14	0,67 ± 0,14	0,67 ± 0,13	0,66 ± 0,14	0,976

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD.

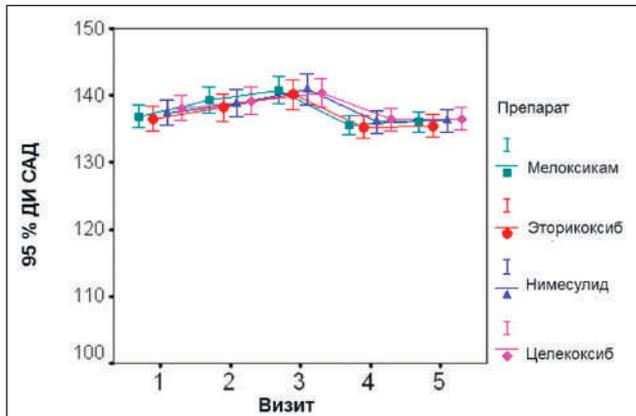
ние можно расценивать как клинически незначимое. При этом имеет место изменение значений показателей СКФ и цистатина С, статистически значимо коррелирующих с повышением САД и ДАД.

Совершенно другим образом выглядит анализ, проведенный на третьем этапе в группе больных, имевших на начало исследования АГ, а также АГ с СД. Наиболее молодыми оказались пациенты 3-й группы, их средний возраст составил 50,4 ± 3,3 года, средний возраст больных 2-й группы — 59,6 ± 4,4 года и 1-й группы — 65,0 ± 5,1 года. Все пациенты с АГ до начала исследования принимали антигипертензивные препараты. В 1-й группе — 39 (62,9%) пациентов принимали комбинированную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), и/или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), и диуретики. В моно-

терапии ИАПФ или БРА в 1-й группе принимали 23 (37,1%) пациента. Среди больных 2-й группы 98 (56%) больных постоянно принимали антигипертензивные препараты в виде монотерапии (или ИАПФ, или БРА, или диуретики) и 75 (43,4%) принимали комбинированные ЛС. Таким образом, в условиях реальной клинической практики нами был проведен анализ показателей у пациентов с АГ в анамнезе, принимавших антигипертензивные препараты, которым по поводу возникшей неспецифической боли в спине назначены НПВП.

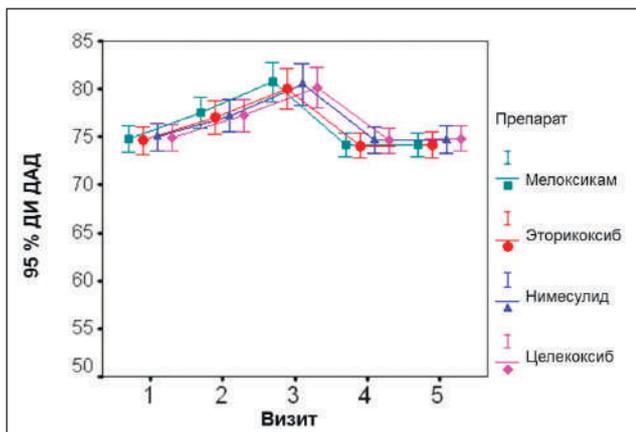
В таблице 4, а также на рисунках 3, 4, 5 и 6 показана динамика показателей САД, ДАД, цистатина С и СКФ в сравнении на всех визитах, а также представлена степень значимости изменений между V<sub>4-5</sub> и V<sub>1-5</sub>. Период V<sub>4-5</sub> является важным с точки зрения оценки влияния ЛС на исследуемые параме-

**Рисунок 1. Динамика систолического артериального давления у больных в период наблюдения на визитах  $V_1-V_5$**



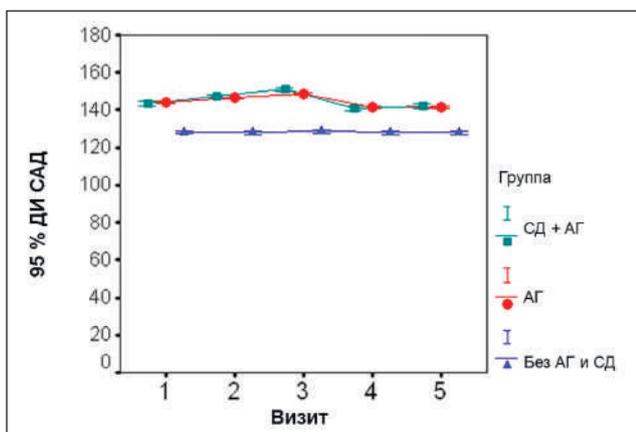
Примечание: ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление.

**Рисунок 2. Динамика диастолического артериального давления у больных в период наблюдения на визитах  $V_1-V_5$**



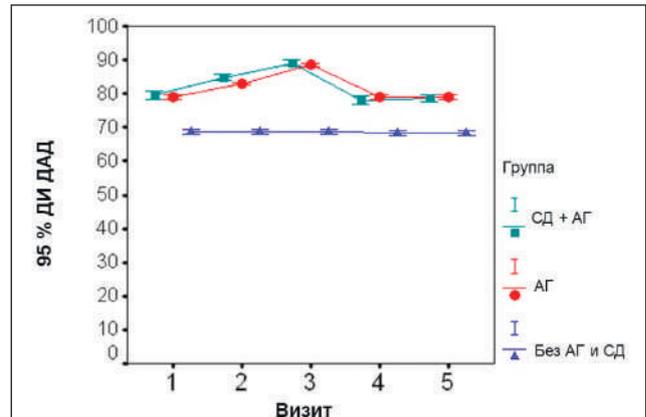
Примечание: ДИ — доверительный интервал; ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Рисунок 3. Динамика систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах  $V_1-V_5$**



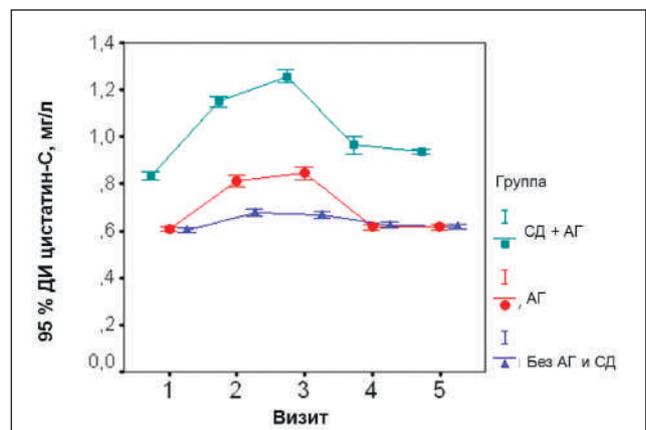
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

**Рисунок 4. Динамика диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах  $V_1-V_5$**



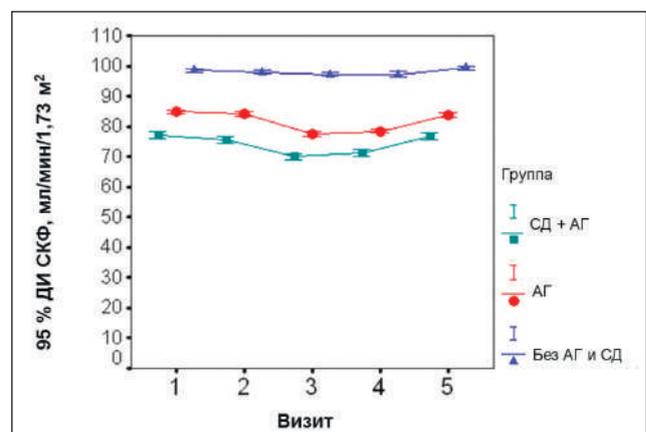
Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

**Рисунок 5. Динамика цистатина С у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах  $V_1-V_5$**



Примечание: СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

**Рисунок 6. Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах  $V_1-V_5$**



Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, ЦИСТАТИНА С В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель	Визиты					P	
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>	V <sub>5</sub>	P <sub>4-5</sub>	P <sub>1-5</sub>
<b>Группа 1 (n = 62)</b>							
САД, мм рт. ст.	143,61 ± 4,96	147,31 ± 2,58*	150,87 ± 2,89*	140,95 ± 5,01*	142,39 ± 4,81	0,315	0,480
ДАД, мм рт. ст.	79,60 ± 4,90	84,74 ± 3,46*	89,08 ± 3,88*	78,10 ± 4,33*	78,65 ± 4,38	0,951	0,718
СКФ, по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77,21 ± 4,77	75,52 ± 4,64*	70,02 ± 3,80*	71,23 ± 4,52	76,58 ± 4,71*	0,001	0,937
Цистатин-С, мг/л	0,83 ± 0,07	1,15 ± 0,09*	1,26 ± 0,11*	0,96 ± 0,14*	0,94 ± 0,04	0,576	0,001
<b>Группа 2 (n = 173)</b>							
САД, мм рт. ст.	143,84 ± 4,31	146,43 ± 3,06*	148,48 ± 3,62*	142,63 ± 4,04*	141,72 ± 4,17	0,089	0,999
ДАД, мм рт. ст.	79,14 ± 4,66	82,89 ± 3,27*	88,49 ± 3,45*	78,12 ± 3,41*	78,93 ± 4,17	1,000	0,986
СКФ, по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84,84 ± 4,27	84,18 ± 4,44*	77,67 ± 5,43*	78,44 ± 4,91	83,93 ± 5,32*	0,001	0,412
Цистатин-С, мг/л	0,61 ± 0,08	0,81 ± 0,17*	0,85 ± 0,18*	0,62 ± 0,08*	0,62 ± 0,08	1,000	0,975
<b>Группа 3 (n = 172)</b>							
САД, мм рт. ст.	128,16 ± 5,37	128,04 ± 6,08	128,61 ± 5,95	128,03 ± 4,41	127,90 ± 5,30	0,993	1,000
ДАД, мм рт. ст.	68,66 ± 5,04	68,73 ± 5,45	68,71 ± 5,05	68,55 ± 4,02	68,37 ± 4,37	1,000	0,981
СКФ, по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	98,48 ± 4,28	98,06 ± 4,18	97,19 ± 4,18	97,26 ± 5,36	99,24 ± 3,24*	0,001	0,473
Цистатин-С, мг/л	0,60 ± 0,07	0,68 ± 0,09	0,67 ± 0,09	0,62 ± 0,08*	0,62 ± 0,07	0,949	0,373

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$ .

тры, так как в соответствии с протоколом с 14-го дня у всех больных были отменены НПВП. Период V<sub>1-5</sub> позволяет сравнить исходные значения с данными, полученными на конец исследования.

Показатели САД и ДАД статистически значимо повышались в группе 1 и 2, начиная со второго визита, и возвращались к исходному уровню на V<sub>4</sub>. То есть с третьего дня терапии НПВП отмечался эффект «ускользания» антигипертензивных препаратов, ранее обеспечивающих достаточно эффективный уровень контроля АД. У пациентов без АГ уровень АД оставался практически без динамики. В отношении показателя цистатина С также отмечено статистически значимое повышение к V<sub>3</sub> с нормализацией его к концу лечения НПВП. Отмечено снижение СКФ, сохранявшееся дольше, чем изменения АД и цистатина С, а именно у пациентов 1-й и 2-й групп снижение СКФ сохранялось до конца терапии с повышением только к V<sub>5</sub>. Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые корреляции между повышением АД и изменением динамики показателей функции почек в большей степени на V<sub>3</sub>. Именно к 7-му дню терапии НПВП пациентам при наличии АГ требовалась коррекция доз антигипертензивных препаратов. Так, у пациентов 1-й группы на V<sub>3</sub> нами отмечены следующие корреляции: между повышением САД и повышением уровня цистатина С ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,0018$ ), между повышением САД и снижением СКФ ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,0033$ ), а также между повышением ДАД и повышением уровня цистатина С ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,0081$ ), между повышением ДАД и снижением СКФ ( $r = -0,65$ ,  $p = 0,0045$ ). У пациентов 2-й группы на V<sub>3</sub> нами отмечены следующие корреляции: между повышением САД и повышением уровня цистатина С ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,0027$ ), между повышением САД и снижением СКФ ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,0054$ ), а также между повышением ДАД и повышением уровня цистатина С ( $r = 0,61$ ,

$p = 0,0072$ ), между повышением ДАД и снижением СКФ ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,0088$ ).

Важным моментом результатов, полученных на третьем этапе, является то, что именно отсутствие динамики АД, СКФ и цистатина С у пациентов без АГ давали эффект «статистического благополучия» в целом по группе, и это создавало определенную иллюзию отсутствия клинически значимого влияния НПВП на всю группу пациентов. Тогда как у пациентов с АГ отмечены статистически значимые изменения АД, с высокой степенью значимости коррелирующие с изменениями ренальных показателей.

### Обсуждение

Проведенный нами субанализ исследования «ПАНДА» посвящен оценке возможности возникновения эффекта «ускользания» антигипертензивной терапии на фоне приема НПВП у пациентов с АГ, ассоциированного с ухудшением функции почек. Предпосылкой послужило отсутствие единого мнения о безопасности НПВП в краткосрочном режиме терапии у данной категории больных. Повышение показателя АД характерно для всех НПВП, о чем есть данные в инструкциях к этим ЛС. В ряде фундаментальных исследований, проведенных более 30 лет назад, показана роль опосредованного ингибирования ПГ как фундаментального механизма, приводящего к гиперкалиемии, гипонатриемии, развитию метаболического ацидоза с повышением абсорбции воды в дистальных канальцах и клинически сопровождающегося повышением АД, а также развитием отека [16–19]. ПГ — важнейшие медиаторы, играющие существенную ключевую роль в механизмах регуляции почечной гемодинамики. Через систему тромбоксана А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>) и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>) они поддерживают баланс между гипер- и гипотензивными механизмами в организме [20–22]. В условиях наличия у больного АГ, когда в большинстве случаев превалирует активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При применении НПВП, последние, блокируя ЦОГ, приводят к снижению синтеза ПГ. Как следствие, начинают преобладать вазоконстрикторные реакции с последующим повышением АД [23].

Мы исходили из того, что при наличии АГ пациенты принимают антигипертензивные препараты, достигая целевых значений АД, что имело место как во всей группе пациентов, так и в группе больных АГ на начало исследования. Но факт столь значимого повышения АД в группах больных АГ на фоне приема НПВП заставляет говорить об эффекте «ускользания» антигипертензивной терапии.

Негативные лекарственные взаимодействия являются ключевыми моментами клинической фармакологии. Так, в работе Gavrilescu С. М. и соавторов (2016) представлена оценка побочных эффектов препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков на примере изучения 81 случая лекарственно-индуцированной гипертензии, в том числе у 43 пациентов с гипертензивными кризами. Авторами делается вывод, что некоторые лекарства, в том числе НПВП, могут действовать у одного и того же пациента на несколько патогенетических звеньев, вызывая неблагоприятные реакции, сохраняющиеся длительное время [24]. Проблема лекарственного взаимодействия между НПВП и антигипертензивными препаратами — это вопрос потери контроля АД. Ключевой момент такого негативного эффекта — это, с одной стороны, ингибирование ПГ, а с другой — влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [25, 26].

Известен механизм, при котором ЦОГ-2 ингибирование приводит к развитию или обострению АГ, его связывают в первую очередь с задержкой натрия почками при ингибировании ЦОГ-2 [27, 28]. С селективным ингибированием ЦОГ-2 связывают риски повышения сердечно-сосудистой смертности, включая повышение АД, задержку натрия и воды в дополнение к ускоренному тромбообразованию [29, 30]. Степень влияния на ПГ при ингибировании ЦОГ связана с генетической предрасположенностью к выраженности этого процесса. Эти данные опубликованы по результатам экспериментальных работ, проведенных Facemire С. S. и соавторами (2010), где отмечено воздействие на микросомальную простаглицлин Е-синтазу-1 (mPGES-1), ингибирование которой приводит к АГ у мышей [31].

В нашем исследовании показаны негативные тенденции со статистически значимыми корреляциями между повышением САД, ДАД и изменениями показателей СКФ и цистатина С в группе пациентов с АГ. Именно назначение НПВП в краткосрочном периоде явилось не только значимым фактором самого повышения АД, но и изменениями со стороны показателей почек. Становится очевидным, что в условиях ингибирования ЦОГ проявляется неспособность ПГ регулировать АД и поддерживать его ренальные адаптивные механизмы регуляции.

### Выводы

Проведенный субанализ в исследовании «ПАНДА» продемонстрировал следующее. У больных с острой неспецифической болью в спине, имеющих в анамнезе АГ, в период приема НПВП установлены статистически значимые закономерности изменения параметров САД, ДАД, СКФ и цистатина С. Во вза-

имосвязи полученные данные позволяют говорить о ренально-ассоциированном эффекте «ускользания» антигипертензивной терапии, что особенно выражено на 7-й день приема НПВП. Необходимы коррекция антигипертензивной терапии и персонализация лечения АГ при назначении НПВП у пациентов с острой болью в спине, имеющих в схемах терапии ИАПФ, БРА, диуретики. Все установленные изменения изучаемых показателей следует рассматривать как класс-эффект побочных реакций при приеме НПВП, без каких-либо преимуществ в отношении конкретного ЛС.

Настоящее исследование явилось пилотным в изучении проблемы применения НПВП у пациентов с АГ, что диктует необходимость дальнейшего глубокого изучения эффектов НПВП в терапии этих пациентов.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

- Croff L. Prostanoid biology and its therapeutic targeting. In Kelley's Textbook of Rheumatology. Ed. by Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. 9th edition. Philadelphia: Saunders. 2013:871–893.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56(3):387. doi:10.1124/pr.56.3.3
- Llorens O, Perez JJ, Palomar A, Mauleon D. Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors. *J Mol Graph Model.* 2002;20(5):359–371.
- Allison SJ. Hypertension: Haematopoietic COX-2 in salt-sensitive hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(1):3. doi:10.1038/nrneph.2015.182
- Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med.* 2008;121(12):1092–1098. doi:10.1016/j.amjmed.2008.06.035
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728–38. doi:10.1038/ajg.2009.115
- Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulant. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):906–912. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.007
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *Br Med J.* 2013;346: e8525. doi:10.1136/bmj.e8525
- Taubert KA. Cardiology patient pages: can patients with cardiovascular disease take nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Circulation.* 2008;117(17):322–324. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749135
- Li H, Hortmann M, Daiber A, Oelze M, Ostad MA, Schwarz PM et al. Cyclooxygenase 2-selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce oxidative stress by up-regulating vascular NADPH oxidases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;326(3):745–53. doi:10.1124/jpet.108.139030
- Vázquez-Meza H, de Piña MZ, Pardo JP, Riveros-Rosas H, Villalobos-Molina R, Piña E. Non-steroidal antiinflammatory drugs activate NADPH oxidase in adipocytes and raise the H2O2 pool to prevent cAMP-stimulated protein kinase activation and inhibit lipolysis. *BMC Biochem.* 2013;30(14):13. doi:10.1186/1471-2091-14-13
- US Food and Drug Administration. Thrombotic cardiovascular events associated with NSAID use: regulatory history and results of literature search (RCTs), in proceedings of the joint meeting of the arthritis advisory committee and drug safety and risk management advisory committee. 2014. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM383180.pdf>
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):190–7. doi:10.1038/clpt.2008.204
- Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljac V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):815–21. doi:10.1007/s11096-010-9442-5
- Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84(3):622–3. doi:10.1038/ki.2013.243
- Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;1(105):7–94. [The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology.* 2014;1(105):7–94. In Russian].
- Campbell WB, Gomez-Sanchez CE, Adams BV, Schmitz JM, Itskovitz HD. Attenuation of angiotensin II and III-induced aldosterone release by prostaglandin synthesis inhibitors. *J Clin Invest.* 1979;64(6):1552–1557. doi:10.1172/JCI109615
- Kramer HJ, Glänzer K, Düsing R. Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int.* 1981;19(6):851–859.
- Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int.* 1982;21(2):365–370.
- Nasjletti A, Arthur C. Corcoran Memorial Lecture. The role of eicosanoids in angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension.* 1998;31(1 Pt 2):194–200.
- Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used nonnarcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens.* 2006;24(8):1457–1469. doi:10.1097/01.hjh.0000239278.82196.a5
- Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993;44(3):643–653.
- Zadražil J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the kidney. *Vnitř Lék.* 2006;52(7–8):686–90.
- Gavrilescu CM, Felea MG, Barbu R, Duma O, Bodescu MM, Midilina Bodescul M et al. Assessment of adverse drug reactions as cardiovascular risk factors. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(1):48–54.
- Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(3):372–82.
- Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther.* 2007;29(Suppl):2477–97. doi:10.1016/j.clinthera.2007.12.003

27. Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2005;11(14):1795–1804. doi:10.2174/1381612053764922

28. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int.* 2006;70(8):1495–1502. doi:10.1038/sj.ki.5001766

29. Hernanz R, Briones AM, Salices M, Alonso MJ. New roles for old pathways? A circuitous relationship between reactive oxygen species and cyclo-oxygenase in hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(2):111–121. doi:10.1042/CS20120651

30. Yu Y, Ricciotti E, Scalia R, Tang SY, Grant G, Yu Z et al. Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):132–54. doi:10.1126/scitranslmed.3003787

31. Facemire CS, Griffiths R, Audoly LP, Koller BH, Coffman TM. The impact of microsomal prostaglandin E synthase 1 on blood pressure is determined by genetic background. *Hypertension.* 2010;55(2):531–538. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145631

#### Информация об авторах

Золотовская Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Давыдкин Игорь Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области;

Боровкова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России.

#### Author information

Irina A. Zolotovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy with the Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University;

Igor L. Davydkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy with the Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University, Director Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Therapy, Samara State Medical University;

Natal'ya Yu. Borovkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.124.2:616.12-008.331.1: 616.61-002.8

## Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек

**Н. Н. Кушнаренко, Т. А. Медведева, А. В. Говорин**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

### Контактная информация:

Медведева Татьяна Александровна,  
ФГБОУ ВО Читинская  
ГМА Минздрава России,  
ул. Горького, д. 39 А, Чита,  
Россия, 672000.  
Тел.: +7(3022)35-43-24.  
E-mail: pochta@chitgma.ru

*Статья поступила в редакцию  
18.12.16 и принята к печати 23.06.17.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучить особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка (ЛЖ) у мужчин с подагрой в зависимости от функционального состояния почек и наличия артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** В работе представлены результаты обследования 105 пациентов с подагрой (средний возраст  $49,5 \pm 8,5$  года). Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата ВРLab «Петр Телегин» (Россия); эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование с определением типов геометрии ЛЖ и оценкой его диастолической функции на аппарате Atrida pro Toshiba. Стадию хронической болезни почек (ХБП) устанавливали в соответствии с национальными рекомендациями 2012 года на основании расчета скорости клубочковой фильтрации по методу СКD-EPI. Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). **Результаты.** На основании анализа данных, полученных при СМАД, основную группу исследования составили 75 мужчин (71,4%) с наличием АГ, группы сравнения — 30 (28,6%) больных с отсутствием повышения артериального давления (АД). Установлено, что у мужчин с подагрой в сочетании с АГ преобладающим вариантом архитектоники ЛЖ являлась концентрическая гипертрофия ЛЖ (49,3%;  $p < 0,05$ ). Больные с нормальным уровнем АД чаще демонстрировали нормальную геометрию (26,6%;  $p < 0,05$ ) и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (46,8%;  $p < 0,05$ ). У большинства мужчин с подагрой формируется ХБП, частота встречаемости которой достоверно выше в группе больных, страдающих АГ. У больных подагрой с признаками ХБП преобладающими вариантами архитектоники являлись эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ. Диастолическая дисфункция (ДД) чаще регистрировалась у больных с наличием АГ и ХБП. Установлены взаимосвязи гиперурикемии и повышенного содержания С-реактивного белка с некоторыми показателями СМАД, параметрами ЭхоКГ, отражающими наличие гипертрофии ЛЖ, и функциональным состоянием почек. **Заключение.** Установлена взаимосвязь АГ и функционального состояния почек с особенностями ремоделирования ЛЖ и наличием его ДД. Ассоциация подагры с АГ вносит вклад в ухудшение почеч-

ной гемодинамики и нарушение архитектоники миокарда ЛЖ, способствуя в конечном счете развитию сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** подагра, артериальная гипертензия, гиперурикемия, С-реактивный белок, хроническая болезнь почек, ремоделирование левого желудочка, диастолическая функция

*Для цитирования:* Кушнарченко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В. Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):529–542. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-529-542

---

---

## Structural and functional remodeling of the left ventricle in patients with gout associated with arterial hypertension and chronic kidney disease

N. N. Kushnarenko, T. A. Medvedeva, A. V. Govorin  
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

**Corresponding author:**

Tatyana A. Medvedeva,  
Chita State Medical Academy,  
39A Gorky street, Chita, Russia, 672090.  
Phone: +7(3022)35–43–24.  
E-mail: pochta@chitgma.ru

*Received 18 December 2016;  
accepted 23 June 2017.*

---

---

### Abstract

**Objective.** To study cardio-hemodynamic disorders of the left ventricle (LV) in males with gout depending on the renal function and presence of arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We evaluated 105 patients with gout (average age —  $49,5 \pm 8,5$  years old). All the patients underwent 24-hour BP monitoring (24-h BPM, BPLab “Petr Telegin”, Russia), and echocardiography (EchoG) to assess LV geometry and diastolic function (Atrida pro Toshiba). The stage of chronic kidney disease (CKD) was diagnosed according to the 2012 National Guidelines based on the calculation of glomerular filtration rate by CKD-EPI method. Statistical analysis was processed by Software program Statistica 6.0 (Stat Soft). **Results.** All the patients were divided into 2 groups according to data of 24-h BPM: the main group consisted of 75 males with HTN (71,4%), the control group included 30 patients without HTN (28,6%). The patients with gout associated with HTN showed mainly concentric LV hypertrophy (49,3%;  $p < 0,05$ ). The normotensive patients more often demonstrated normal LV geometry and eccentric hypertrophy (69,9%;  $p < 0,05$ ). Most of the patients with gout develop CKD, and its incidence is higher than in hypertensives. The patients with gout and CKD demonstrated either eccentric or concentric LV hypertrophy as predominant variants of heart remodeling. Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) was registered more often in hypertensive patients with CKD. We found correlations between hyperuricemia, elevated C-reactive protein and indicators of 24-h BPM, EchoG indices of LV hypertrophy, and the kidney function. **Conclusions.** We found the relation between HTN, renal filtration function and LV remodeling and LVDD. Thus, our data suggest the contribution of gout associated with HTN in renal hemodynamic disorders, LV remodeling and heart failure development.

**Key words:** gout, arterial hypertension, hyperuricemia, C-reactive protein, chronic kidney disease, left ventricular remodeling, diastolic function

*For citation:* Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Govorin AV. Structural and functional remodeling of the left ventricle in patients with gout associated with arterial hypertension and chronic kidney disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):529–542. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-529-542

## Введение

Связь подагры с артериальной гипертензией (АГ), почечной патологией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имеет более чем полувековую историю [1, 2]. Частота АГ у больных подагрой, по данным разных авторов, колеблется от 2 до 52 %, составляя в среднем 36–41 %, а в сочетании с метаболическим синдромом увеличивается до 72 % [3, 4, 25]. Показано, что нарастание концентрации мочевой кислоты (МК) на 1 мг/дл вызывает повышение уровня систолического АД (САД) на 30 мм рт. ст. с развитием гипертрофии гломерулярного клубочка [5, 6]. В то же время АГ является фактором риска гиперурикемии (ГУ) и, соответственно, подагры, а также утяжеляет ее течение за счет снижения почечного кровотока и увеличения реабсорбции МК [7].

Известно, что АГ сопряжена с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), для которого характерно наличие гипертрофии, дилатации и изменения геометрии полостей сердца и миокарда в целом, а также ультраструктуры миокарда, что способствует раннему развитию нарушений диастолической функции ЛЖ [8]. Именно диастолические свойства обеспечивают функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ, дилатационной, гипертрофической кардиомиопатией и другими заболеваниями [9, 10].

Ранее нами уже проводился анализ структурно-ремоделирования миокарда у больных подагрой, однако без учета функционального состояния почек [11]. Известно, что хроническую болезнь почек (ХБП) можно рассматривать в качестве независимого предиктора формирования и прогрессирования ССЗ [12]. В литературе описаны различные варианты поражения почек, встречающиеся у 30–50 % [13], а по некоторым данным — у 75 % пациентов с подагрой [14]. Таким образом, формирование и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и заболеваний почек взаимосвязаны и являются отражением получившей распространение в настоящее время концепции кардиоренальных взаимоотношений [15].

В связи с этим становится обоснованной необходимость изучения механизмов формирования структурно-функциональных нарушений ЛЖ у мужчин с подагрой, ассоциированных с поражением почек и АГ.

**Цель исследования** — изучить особенности морфофункциональных нарушений ЛЖ у больных подагрой в зависимости от функционального состояния почек и наличия АГ.

## Материалы и методы

В исследовании приняло участие 105 мужчин с подагрой, находившихся на лечении в негосударственном учреждении здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2» ОАО «РЖД». Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S. L. (1977).

Возраст больных на момент включения в исследование составил 49,5 [41,3; 57,8] года. Медиана возраста дебюта подагры — 43,0 [36,0; 47,0] года. При анализе длительности заболевания были выявлены следующие особенности: более чем у половины больных длительность анамнеза заболевания составила от 1 до 5 лет (65,6 %), почти у 18,3 % больных — от 6 до 10 лет, у 16,1 % больных — до 1 года, средняя продолжительность заболевания — 4,5 [2,0; 8,0] года. Количество пораженных суставов на момент осмотра составило 5,0 [4,0; 10,0]. Частота артрита за последний год — 3,0 [2,0; 4,0]. Среди обследованных у 62,8 % больных зарегистрировано рецидивирующее течение заболевания, у 37,2 % пациентов течение подагры было хроническим; среди больных хронической подагрой у трети пациентов (33,3 %) диагностирована тофусная форма заболевания. Локализация тофусов была различной: в области локтевых суставов (у 30,8 %), ушных раковин (у 46,1 %), на кистях (вокруг мелких суставов) и стопах (большой палец, тыл стопы) — у 23,1 % пациентов. У четверти больных подагрой диагностирован уратный нефролитиаз. Внутрикостные тофусы (симптом «пробойника») встречались у 25 (23,8 %) больных. Сывороточный уровень МК составил 531,7 [369,0; 623,6] мкмоль/л. Сопутствующая АГ зарегистрирована у 71,4 % пациентов. Анализ предшествующей антигипертензивной терапии показал, что практически половина больных (53,4 %) лечение не получали. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 12 % пациентов, β-адреноблокаторы — 14,6 % больных, антагонисты кальция — 13,3 %, а сартаны принимали лишь 5 человек.

Критерием исключения из исследования явилось наличие острого подагрического артрита, ИБС, сахарного диабета, морбидного ожирения (индекс массы тела более 40,0 кг/м<sup>2</sup>), острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, дебют АГ до возникновения подагрического артрита. Всем больным проведено тщательное общеклиническое и лабораторное обследование. МК сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой (HUMAN, Германия). В случае регулярного приема пациентом гипоури-

кемической терапии, в частности аллопуринола, терапия отменялась на срок 3–4 дня, после чего производился забор анализов. При приеме пациентами препаратов, влияющих на обмен МК (диуретиков, малых доз аспирина, лозартана, амлодипина), они отменялись на 3–4 дня. Также пациентам и лицам в группе контроля назначалась диета с ограничением пуринов на 3 дня до забора анализов. Исследование креатинина сыворотки крови проводилось с использованием фотометрического теста по конечной точке методом с депротеинизацией на аппарате Sapphire 400 (HUMAN, Германия). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ, мг/л) оценивали с помощью твердофазного высокочувствительного иммуноферментного анализа методом ELISA, Biomerica, Германия. Общий холестерин (ОХС, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л) определяли стандартным ферментативным методом с последующим расчетом холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле Friedewald W. и соавторов (1972). Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовался метод СКД-ЕР1 [16]. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с национальными рекомендациями 2012 года [17].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью аппарата BPLab («Петр Телегин», Россия). Средняя длительность мониторирования составила  $23,4 \pm 1,02$  часа. Интервал между измерениями артериального давления (АД) составлял 15 минут днем и 30 минут ночью. Во время проведения СМАД не ограничивались физические нагрузки, больному было рекомендовано вести привычный образ жизни. Накануне и в день проведения СМАД пациенты не принимали антигипертензивных препаратов. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по лечению АГ 2014 года [18]. АГ диагностировалась при среднесуточных величинах за 24 часа: САД  $\geq 130$  мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД)  $\geq 80$  мм рт. ст., в дневные часы САД  $\geq 135$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 85$  мм рт. ст., в ночное время САД  $\geq 120$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 70$  мм рт. ст. [10]. При проведении СМАД оценивались следующие показатели: усредненные показатели САД и ДАД за 24 часа, индекс времени (гипертоническая нагрузка, pressure load) — процент измерений АД, превышающих принятый за верхнюю границу нормы уровень, от общего числа регистраций, отдельно для САД и ДАД за 24 часа, периоды бодрствования и сна; пульсовое давление (ПД).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили по методике Американской ассоциации ЭхоКГ на аппарате Atrida pro Toshiba в 3 основных режимах (М-режим, В-режим и доплерЭхоКГ). Измерения проводились в шести последовательных сердечных циклах с последующим усреднением полученных данных. Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили по формуле площадь–длина (уравнение Симпсон) [19]. Нормальной считали величину ММЛЖ, равной 96–200 г. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ принимали увеличение ИММЛЖ  $> 102$  г/м<sup>2</sup> [20]. Объем левого предсердия (ЛП) измеряли с помощью модифицированного метода Симпсона [21]. Формула для расчета объема была интегрирована в пакет программного обеспечения с предоставлением результата сразу после вычисления (норма 18–58 мл). Индексирование объема ЛП проводили по отношению к площади поверхности тела (за норму принимали величину, равную  $22 \pm 6$  мл/м<sup>2</sup>).

Идентификация геометрической модели архитектоники ЛЖ проводилась с учетом таких показателей, как относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) и ИММЛЖ. Для выявления типа ремоделирования ЛЖ проводился расчет относительной толщины стенок ОТСЛЖ по формуле [21]:

$$\text{ОТСЛЖ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР},$$

где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер.

На основании значений ИММЛЖ и ОТСЛЖ выделялись следующие геометрические модели ЛЖ [22]:

- 1) концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): ОТСЛЖ  $\geq 0,42$  и ИММЛЖ больше нормы;
- 2) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): ОТСЛЖ  $< 0,42$  и ИММЛЖ больше нормы;
- 3) концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): ОТСЛЖ  $\geq 0,42$  и нормальный ИММЛЖ;
- 4) нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): ОТСЛЖ  $< 0,42$  и нормальный ИММЛЖ.

Для оценки диастолической функции ЛЖ проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской ЭхоКГ из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана по стандартной методике [22]. Для оценки типов диастолической дисфункции (ДД) определяли следующие величины: максимальные скорости потоков раннего (Е) и позднего наполнений (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедленного раннего диастолического

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ ДВИЖЕНИЯ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО ПОТОКА  
В РЕЖИМЕ ИМПУЛЬСНО-ВОЛНОВОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

Показатель	Нормальный тип спектра (n = 31)	Тип наполнения замедленным расслаблением (n = 41)	Псевдонормализация (n = 33)
E, см/сек	73,4 [68,1; 85,7]	57,6* [51,3; 68,8]	78,4*,** [68,1; 85,7]
A, см/сек	64,3 [54,5; 71,8]	73,1* [65,4; 83,8]	68,0** [55,7; 76,8]
E/A	1,14 [1,08; 1,79]	0,79* [0,74; 0,91]	1,15** [1,01; 1,89]
$\dot{e}_n$ , см/сек	12,1 [10,3; 14,8]	8,1* [6,3; 9,8]	7,91* [6,3; 9,8]
E/ $\dot{e}$	6,07 [5,3; 6,89]	7,1* [6,53; 9,69]	9,81* [4,53; 6,79]
IVRT, мсек	54,3 [52,8; 69,7]	115,4* [96,7; 142,3]	110,6* [93,7; 121,4]
DT, см/сек	171,0 [154,0; 193,8]	267,4* [192,3; 272,4]	187,4*,** [168,3; 232,4]

**Примечание:** E — максимальная скорость потока раннего наполнения; A — максимальная скорость потока позднего наполнения; IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка; DT — время замедленного раннего диастолического наполнения левого желудочка;  $\dot{e}_n$  — скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана из области межжелудочковой перегородки; \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с нормотензивными лицами ( $p < 0,05$ ); данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили].

го наполнения ЛЖ (DT), скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана из области межжелудочковой перегородки ( $\dot{e}_n$ ), отношение E-волны кровотока на митральном клапане к  $\dot{e}$ -волне при тканевом доплеровском исследовании (E/ $\dot{e}$ ). К ДД первой степени (тип наполнения с замедленным расслаблением) относили при IVRT > 100 мс, DT > 250 мс и E/A < 1,  $\dot{e}_n < 8$  см/сек, E/ $\dot{e} \leq 8$ ; вторую степень (псевдонормальный тип) регистрировали при IVRT > 100 мс, DT = 150–250 мс, E/A > 1,  $\dot{e}_n < 8$  см/сек, E/ $\dot{e} = 9–15$ ; третью (рестриктивный тип) — при IVRT < 100 мс, DT < 160 мс, E/A > 2,

$\dot{e}_n < 8$  см/сек, E/ $\dot{e} \geq 15$  [21, 22]. Учитывая, что из всех типов нарушений диастолического наполнения ЛЖ у наших больных «замедление расслабления» (39,1 %) и «псевдонормализация» (31,4 %) встречались практически с одинаковой частотой (табл. 1), в последующем ДД оценивалась как качественный показатель.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6.0. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Больные подагрой	
		Нормотензивные лица (n = 30)	Пациенты с АГ (n = 75)
САД ср., мм рт. ст.	117,0 [110,4; 123,1]	120,0 [110,4; 123,1]	145,3*,*** [129,8; 153,6]
ДАД ср., мм рт. ст.	75,0 [71; 76]	70,5 [67; 74]	87,6*,*** [73,6; 94,3]
ИВ САД днем, %	5,9 [0,0; 7,5]	6,3 [0,0; 16,5]	56,0*,*** [12,4; 81,5]
ИВ САД ночью, %	5,0 [0,0; 17,3]	4,5 [2,7; 12,4]	60,3*,*** [41,5; 86,4]
ИВ ДАД днем, %	4,5 [2,5; 12,3]	7,8 [3,7; 11,8]	26,5*,*** [7,65; 49,3]
ИВ ДАД ночью, %	12,0 [6,0; 18,0]	9,4 [8,7; 12,0]	44,0*,*** [3,0; 61,0]
ПД ср., мм рт. ст.	43,0 [40,1; 45,7]	48,7** [47,5; 54,3]	56,0*,*** [47,5; 64,3]

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; САД ср. — среднесуточное систолическое артериальное давление среднее; ДАД ср. — среднесуточное диастолическое артериальное давление среднее; ИВ САД — индекс времени систолического артериального давления; ИВ ДАД — индекс времени диастолического артериального давления; ПД ср. — среднесуточное пульсовое давление среднее; \* —  $p < 0,001$ , статистическая значимость различий между группами больных с нормальными и повышенными показателями артериального давления; \*\* —  $p < 0,05$ , статистическая значимость различий пациентов с нормальным уровнем артериального давления и контрольной группы; \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистическая значимость различий больных подагрой с артериальной гипертензией и группы контроля.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

Показатель	Нормотензивные лица (n = 30)	Пациенты с АГ (n = 75)
Возраст, годы	49,0 [40,5; 52,5]	47,5 [45,7; 54,2]
Возраст на момент дебюта заболевания, годы	41,3 [35,7; 44,2]	42,0 [38,3; 46,5]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,9* [25,1; 29,6]	31,6 [28,7; 33,7]
Длительность заболевания, годы	3,0 [2,0; 4,0]	6,0* [5,0; 15]
Количество пораженных суставов, n	2,0 [1,0; 2,0]	5,0* [2,0; 7,0]
Количество суставных атак в год, n	2,0 [0,5; 2,0]	4,0* [2,0; 7,0]
Выраженность болевого синдрома (ВАШ), мм	38,5 [33,5; 47,0]	44,5* [37,0; 55,0]
САД на момент осмотра, мм рт. ст.	123 [112,2; 126,6]	150* [139; 159]
ДАД на момент осмотра, мм рт. ст.	74 [65,5; 75,5]	88* [76,5; 91,0]

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; \* — статистическая значимость различий по сравнению с нормотензивными лицами ( $p < 0,05$ ).

при значениях  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде: Ме — медиана, ДИ — интерквартильный (процентильный) доверительный интервал (указан в скобках).

**Результаты**

На основании анализа данных, полученных при СМАД (табл. 2), основную группу исследования составили 75 пациентов (71,4%) с наличием АГ, группу сравнения — 30 (28,6%) больных с отсутствием повышения АД. Как видно из данных, представленных в таблице, к основной группе исследования были отнесены пациенты с наличием систоло-диастолической (лабильной и стабильной) АГ с повышенными среднесуточными величинами САД, ДАД и уровнем ПД ( $p < 0,001$ ).

Пациенты с подагрой в сочетании с АГ отличались более длительным течением заболевания (табл. 3), содержанием МК сыворотки крови (409,8 [382,9; 564,5] и 545,7 [422,0; 603,2] мкмоль/л соответственно;  $p < 0,05$ ) и уровнем СРБ (12,3 [8,2; 20,8] и 9,7 [2,1; 12,8] мг/л соответственно;  $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормальными показателями АД (табл. 4).

Количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов у больных подагрой с наличием АГ превышало количество таковых у пациентов с отсутствием повышения АД (5,0 [2,0; 7,0] и 2,0 [1,0; 2,0] соответственно;  $p < 0,05$ ). Больные подагрой с АГ в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита (4,0 [2,0; 7,0] и 2,0 [0,5; 2,0] соответственно;  $p < 0,05$ ) и выраженность болевого синдрома, оцениваемого

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (44,5 [37,0; 55,0] и 38,5 [33,5; 47,0] соответственно;  $p < 0,05$ ) по сравнению с нормотензивными пациентами.

При исследовании липидного профиля больных подагрой повышение уровня ОХС выявлено у 87 (82,8%) человек, снижение содержания ХС ЛПВП — у 69 (65,7%) пациентов, гипертриглицеридемия — у 79 (75,2%) больных, а повышение уровня ХС ЛПНП — у 13 (12,4%) пациентов. При этом в зависимости от наличия АГ различий в частоте выявляемости дислипидемии установлено не было. Таким образом, гиперхолестеринемия, выявленная у пациентов с подагрой, ассоциирована с выраженной дислипидемией и атерогенной триглицеридемией, что указывает на глубину метаболических сдвигов и высокую распространенность дислипидемии у пациентов с подагрой.

СКФ, рассчитанная по методу СКД-ЕРІ, была ниже в группе больных с наличием АГ (72,0 [66,0; 86,5] и 85,5 [74,9; 93,8] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД.

С целью выявления возможной взаимосвязи ГУ с показателями СМАД и функциональным состоянием почек у пациентов с подагрой и наличием АГ проведен корреляционный анализ. Установлены положительные взаимосвязи МК сыворотки крови со среднесуточными величинами САД ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), индексом времени САД и ДАД в течение суток ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$  соответственно) и в ночное время ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$  соответственно), отрицательные — с уровнем СКФ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Показатели фильтрационной способности почек отрицательно коррелировали с уровнем МК ( $r = -0,34$ ;

ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Больные подагрой	
		Нормотензивные лица (n = 30)	Пациенты с АГ (n = 75)
Гемоглобин, г/л	143,7 [135,0; 158,9]	150,4 [145,0; 154,5]	151,0 [147,0; 158,0]
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5,0 [3,1; 6,9]	10,5* [6,1; 15,5]	17,0*** [7,1; 26,5]
Креатинин, мкмоль/л	79,4 [72,4; 85,0]	89,2* [80,4; 105,0]	102,2*** [89,2; 118,0]
МК, мкмоль/л	234,5 [282,9; 564,5]	409,8* [382,9; 564,5]	545,7*** [422,0; 603,2]
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	100,3 [89,3; 103,8]	85,5* [74,9; 93,8]	72,0*** [66,0; 86,5]
ОХС, ммоль/л	4,1 [3,5; 5,04]	6,04* [4,53; 6,04]	6,1* [4,34; 5,8]
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,4; 1,8]	2,58* [1,31; 2,25]	2,98* [1,55; 3,86]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 [1,04; 1,5]	0,84* [1,01; 1,3]	0,8* [0,93; 1,25]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1 [2,03; 3,82]	2,9* [1,83; 3,92]	3,2* [2,7; 3,4]
Коэффициент атерогенности	2,2 [2,03; 3,5]	3,9* [3,09; 4,35]	3,6* [2,59; 4,75]
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4 [4,32; 5,47]	5,1 [4,52; 5,57]	5,2 [4,45; 5,87]
Сывороточный уровень СРБ, мг/л	1,2 [0,4; 2,1]	9,7* [2,1; 12,8]	12,3*** [8,2; 20,8]

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; МК — мочевая кислота; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; СРБ — С-реактивный белок; \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем артериального давления ( $p < 0,05$ ).

$p < 0,001$ ) и содержанием СРБ ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,001$ ), среднесуточными величинами ДАД ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ), а также с индексом времени ДАД в дневное и ночное время ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Полученные данные подтверждают участие ГУ и повышенного содержания СРБ в возникновении негативных сдвигов системной и почечной гемодинамики, приводящих к раннему формированию ХБП.

Всем больным выполнялась ЭхоКГ в М и В режимах. Больные подагрой с наличием АГ демонстрировали увеличение максимального и индексированного объема ЛП, показатели конечного систолического размера и конечного систолического объема ЛЖ, увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ, а также показатели ММЛЖ и ИММЛЖ ( $p < 0,05$ ). При этом выявлено, что фракция выброса ЛЖ и степень систолического укорочения у больных подагрой не различались и не выходили за пределы нормы, что свидетельствует об отсутствии систолической дисфункции на данном этапе формирования нарушений архитектоники миокарда (табл. 5). У больных подагрой с АГ индекс объема ЛП коррелировал с ТМЖП ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ), ТЗСЛЖ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), ИММЛЖ и отношением  $E/e'$  ( $r = 0,31$  в обоих случаях;  $p < 0,001$ ). Установлены также взаимосвязи индексированного объема ЛП со среднесуточными величинами ДАД ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем ПД

( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии структурно-функциональных нарушений ЛП, ассоциированных с наличием АГ.

Проведенный статистический анализ продемонстрировал также связь среднесуточных показателей САД и ДАД с ИММЛЖ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,33$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и ТМЖП ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,43$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

Среди других факторов, ассоциированных с формированием гипертрофии миокарда ЛЖ в группе больных подагрой с наличием АГ, следует отметить сывороточный уровень СРБ и МК. Так, установлены положительные корреляции ГУ с ИММЛЖ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ТЗСЛЖ ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ) и ТМЖП ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,001$ ), а также взаимосвязь СРБ с ИММЛЖ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ) и ТМЖП ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание связь гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки с концентрацией МК и содержанием СРБ у больных подагрой с нормальными усредненными показателями АД ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Таким образом, структурно-функциональное ремоделирование миокарда ЛЖ ассоциировано не только с объемной перегрузкой давлением, но и с повышенным уровнем МК и СРБ, что свидетельствует о вкладе ГУ и хронического системного воспаления в процессы развития гипертрофии и последующей дилатации ЛЖ.

## ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У МУЖЧИН С ПОДАГРОЙ

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Больные подагрой	
		Нормотензивные лица (n = 30)	Пациенты с АГ (n = 75)
Размер ЛП, см	3,50 [2,8; 3,8]	3,51 [3,20; 3,60]	3,60 [3,50; 4,15]
Объем ЛП, мл	41,7 [36,2; 48,3]	49,5* [43,0; 49,7]	61,0*** [49,8; 64,0]
ППТ, м <sup>2</sup>	1,91 [1,76; 1,93]	1,95 [1,78; 2,05]	1,92 [1,86; 1,99]
Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	21,6 [17,5; 23,8]	24,9* [20,8; 29,6]	31,3*** [29,6; 33,7]
КДР, см	4,7 [4,41; 4,87]	4,92* [4,60; 5,13]	5,01* [4,70; 5,17]
КДО, мл	108,5 [91,33; 109,86]	115,1* [103,10; 147,42]	118,13* [92,40; 131,45]
КСР, см	3,01 [2,91; 3,16]	3,10* [2,80; 3,30]	3,30*** [2,90; 3,85]
КСО, мл	35,50 [32,21; 40,96]	31,15 [27,77; 42,87]	38,91 [30,12; 45,17]
УО, мл	67,89 [57,70; 74,91]	68,64 [62,78; 74,12]	69,10 [62,05; 79,60]
ТМЖП, см	0,93 [0,91; 0,94]	1,10* [0,95; 1,19]	1,30*** [1,15; 1,40]
ТЗСЛЖ, см	0,89 [0,87; 0,92]	1,05* [0,85; 1,08]	1,18*** [1,10; 1,35]
ОТСЛЖ	0,41 [0,39; 0,42]	0,46* [0,42; 1,07]	0,48*** [0,42; 0,55]
ММЛЖ, г	143,53 [121,32; 142,53]	209,46* [168,61; 231,43]	276,45*** [190,27; 376,50]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	78,33 [70,03; 93,89]	110,07* [103,62; 131,66]	145,56*** [98,39; 174,57]
ФВ, %	72 [68; 78]	68 [64; 73]	69 [63; 72]
СУ, %	39 [37; 43]	38 [34; 43]	39 [35; 43]

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; ППТ — площадь поверхности тела; объем ЛП/ППТ — индексированный объем левого предсердия; КДР — конечно-диастолический размер; КДО — конечный диастолический объем; УО — ударный объем; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса; СУ — систолическое укорочение; \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с лицами с нормальным уровнем артериального давления ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6

ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (%)

Показатель	НГЛЖ (n = 12)	КРЛЖ (n = 19)	КГЛЖ (n = 43)	ЭГЛЖ (n = 31)
АГ выявлена	5,3	22,7	49,3	22,7
АГ отсутствует	26,6	6,6	20,0	46,8
p	0,006	0,05	0,036	0,048

**Примечание:** НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка; КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 7

ЧАСТОТА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (%)

Показатель	Нормотензивные лица (n = 30)	Пациенты с АГ (n = 75)	p
ДД выявлена	30,0	84,0	0,0001
ДД отсутствует	70,0	16,0	0,043

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ДД — диастолическая дисфункция.

На следующем этапе нашего исследования в зависимости от наличия АГ выделены группы больных, имеющих тот или иной тип геометрии ЛЖ (табл. 6). Установлено, что у мужчин с подагрой в сочетании с АГ превалировала КГЛЖ (49,3%;  $p < 0,05$ ), а у больных с нормальным уровнем АД — ЭГЛЖ и НГЛЖ. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие АГ, у 73,4% пациентов регистрировались нарушения архитектоники ЛЖ. Кроме того, выявлено, что частота нарушений диастолического наполнения ЛЖ у больных подагрой в сочетании с АГ в 2,8 раза превышала таковую среди пациентов без повышения АД (табл. 7).

На основании расчета показателей СКФ все пациенты с подагрой были разделены на две группы — с наличием поражения почек (ХБП 2–4-й стадии, 80% пациентов) и без нарушения функционального состояния почек (20% больных). Больные с терминальной почечной недостаточностью в на-

ше исследование не входили. При анализе частоты выявления ХБП у больных подагрой в зависимости от наличия АГ установлено, что нарушение функции почек чаще встречалось у больных подагрой в сочетании с АГ (табл. 8).

В зависимости от функционального состояния почек проанализированы различные варианты архитектоники ЛЖ. Установлено, что в большинстве случаев у мужчин с ХБП определялась ЭГЛЖ (34,5%) и КГЛЖ (46,4%), а у больных с нормальной функцией почек — НГЛЖ (33,3%) и КРЛЖ (38,1%) (табл. 9). Частота развития ДД у больных подагрой в сочетании с ХБП в 1,75 раза превышала таковую у больных с отсутствием ХБП (табл. 10).

### Обсуждение

Большое количество работ посвящено роли АГ в развитии атеросклероза, ИБС и мозгового инсульта у различных популяций пациентов, в том числе

Таблица 8

#### ЧАСТОТА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель	Пациенты с АГ (n = 75) (число больных/%)	Нормотензивные лица (n = 30) (число больных/%)	p
ХБП выявлена	61/81,3%	23/76,7%	0,001
ХБП отсутствует	14/18,7%	7/23,3%	0,046

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 9

#### ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК (%)

Показатель	НГЛЖ	КРЛЖ	КГЛЖ	ЭГЛЖ
ХБП выявлена	6,0	13,1	46,4	34,5
ХБП отсутствует	33,3	38,1	19,1	9,5
p	0,002	0,019	0,042	0,048

Примечание: НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка; КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 10

#### ЧАСТОТА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК (%)

Показатель	ХБП		p
	Есть (n = 84)	Нет (n = 21)	
ДД выявлена	75,0	42,8	0,0001
ДД отсутствует	25,0	57,2	0,049

Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек; ДД — диастолическая дисфункция; данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили].

у больных подагрой [9, 12, 15]. В настоящем исследовании у 71,4% больных подагрой, по результатам СМАД, установлена АГ, наличие которой утяжеляет клиническое течение заболевания. Так, количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов, частота атак в течение последнего года наблюдения и выраженность болевого синдрома по ВАШ у мужчин, страдающих подагрой в сочетании с АГ, превышали таковые показатели больных с нормальным уровнем АД.

Известно, что при АГ поражение сердца служит одним из наиболее серьезных проявлений этого заболевания и мощным фактором риска развития ИБС, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [24]. В настоящее время поражение сердца при АГ выражают термином «ремоделирование миокарда», который объединяет собственно гипертрофию ЛЖ, его структурно-функциональную перестройку, наличие диастолической и систолической дисфункции [25–28].

Изучению кардиогемодинамических нарушений при подагре посвящены работы отечественных и зарубежных исследователей [29–32].

В работе Логиновой Т. К. и соавторов (2008) у пациентов с подагрой было продемонстрировано увеличение размеров ЛЖ, ЛП, утолщение задней стенки и межпредсердной перегородки ЛЖ, а также снижение сократимости миокарда ЛЖ [29].

У мужчин с подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа Шароной Л. А. и соавторами (2016) было установлено увеличение ТМЖП, ММЛЖ, отношения конечного диастолического объема к ММЛЖ без признаков его дилатации, а также влияние адипонектина и лептина на показатели структуры и функции миокарда ЛЖ [30].

На первом этапе нашего исследования у больных подагрой были изучены особенности структурно-функциональных нарушений ЛЖ и его диастолическая функция в зависимости от наличия АГ. Анализ ЭхоКГ параметров продемонстрировал значимое увеличение показателей, свидетельствующих о гипертрофии миокарда ЛЖ, в частности: ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДР ЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Систолическая функция ЛЖ на данном этапе гемодинамической перестройки миокарда была сохранена. Нарушения морфометрических показателей ЛЖ были выявлены как среди пациентов с АГ, так и у больных с нормальным уровнем АД. У 70,5% пациентов с подагрой регистрировалась ДД ЛЖ, частота которой возрастала в 2,3 раза при наличии АГ.

Известно, что у больных подагрой изменения объемно-функциональных показателей ЛЖ способствуют увеличению ЛП, однако в большинстве российских исследований приводятся данные ли-

нейных размеров ЛП [30, 31], а данные иностранной литературы содержат сведения, оценивающие его функцию преимущественно по максимальному объему ЛП [33, 34]. В проведенном нами исследовании было показано увеличение объемных характеристик ЛП и его индексированного показателя среди всех больных подагрой, более выраженное у пациентов с наличием АГ. При этом переднезадний размер ЛП оставался в пределах нормальных величин. Проведенный статистический анализ показал значимую связь индексированного объема ЛП с ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ, отношением  $E/e'$ , что свидетельствует об ассоциации неблагоприятных гемодинамических условий, создаваемых при непосредственном участии нагрузки давлением, нарушении диастолического наполнения ЛЖ и процессов изменения морфофункциональных свойств ЛП.

В настоящее время роль повышенного содержания МК в развитии ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушении его диастолических свойств является предметом многочисленных дискуссий. В ряде работ показана связь ГУ с ММЛЖ и другими маркерами органного поражения [11, 32–35], другие исследователи, напротив, не выявили значимой ассоциации МК с ММЛЖ, поражением сонных артерий и кардиоваскулярной заболеваемостью [36–38].

В нашем исследовании у пациентов с подагрой в сочетании с АГ установлены положительные корреляции ГУ с ИММЛЖ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ТЗСЛЖ ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ) и ТМЖП ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,001$ ). Особо следует отметить связь гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки с сывороточной концентрацией МК не только у пациентов с АГ, но и среди больных подагрой с отсутствием повышения АД, что свидетельствует о сложных механизмах формирования гипертрофии ЛЖ у пациентов с подагрой.

Ранее нами и рядом других авторов было показано участие МК в развитии оксидативного стресса, инициации эндотелиальной дисфункции, изменении цитокинового статуса, нарушении гемостаза и микроциркуляции [33, 34, 39–41.]

Известно, что одним из важных маркеров хронического субклинического воспаления, ассоциированного с гипертрофией миокарда ЛЖ, считается СРБ [42]. Данные собственных наблюдений свидетельствуют о том, что у 64% больных подагрой уровень СРБ был повышен, а в сочетании с АГ этот показатель возрастал до 87%. Установленные взаимосвязи показателей МК и СРБ с некоторыми параметрами кардиогемодинамики (ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ) у пациентов с подагрой в сочетании с АГ и у нормотензивных лиц свидетельствуют о вкладе метаболических нарушений в процессы

ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории пациентов.

По результатам настоящего исследования было установлено, что у мужчин с подагрой в сочетании с АГ превалировала КГЛЖ (49,3%;  $p < 0,05$ ), а у больных с нормальным уровнем АД — ЭГЛЖ и НГЛЖ. Известно, что КГЛЖ является немодифицируемым фактором кардиоваскулярного риска и самым неблагоприятным в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений [26, 27]. Развитие такой перестройки миокарда отражает процессы адаптации сердечной мышцы к гемодинамической перегрузке АД при неконтролируемой АГ, характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, ремоделированием сосудистого русла и фиброзом интерстиция [43, 44]. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие АГ, у 73,4% пациентов регистрировались нарушения архитектоники ЛЖ. Так, среди больных с нормальным уровнем АД отмечалось превалирование ЭГЛЖ, что свидетельствует о субклиническом поражении миокарда и развитии хронической сердечной недостаточности без гемодинамического повреждения миокарда [45]. Кроме того, выявлено, что частота нарушений диастолического наполнения ЛЖ у больных подагрой с наличием АГ в 2,8 раза превышала таковую у пациентов без повышения АД.

При АГ одним из жизненно важных органов, которые вовлекаются в патологический процесс одновременно с поражением других органов-мишеней, является поражение почек [16, 17, 46]. При этом ухудшение функционального состояния почек может быть как причиной, так и следствием ССЗ [26, 44, 46, 47]. В нашем исследовании у большинства пациентов была диагностирована ХБП, частота которой нарастала при сопутствующей АГ.

Повышение уровня системного АД приводит к возрастанию внутриклубочкового капиллярного давления, увеличению фильтрации белка через базальную мембрану, повреждению эндотелия с выбросом воспалительных цитокинов, вызывая в конечном итоге формирование гломерулосклероза и интерстициального фиброза [48]. С другой стороны, в условиях ухудшения функционального состояния почек, помимо традиционных, появляются и усиливаются дополнительные, «почечные» факторы риска (ГУ, гиперлипидемия, гипергликемия и другое), оказывающие неблагоприятное влияние на сердце и сосуды [15, 17, 49]. Так, у больных подагрой с ХБП установлены прямые положительные связи МК с содержанием ОХС ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, у больных подагрой с наличием ХБП имеет место значимое повышение уровня МК, которое коррелирует с гипер- и дислипидемией, что

в совокупности является пусковым механизмом развития атеросклероза и манифестацией кардиоваскулярных повреждений, усугубляя тем самым прогноз при подагре [5, 17].

Особенности гемодинамических нарушений в зависимости от функционального состояния почек у больных подагрой практически не изучались. Ранее было показано развитие ДД ЛЖ у 50–68% больных с начальными стадиями хронической почечной недостаточности [50–52]. В связи с этим нами проанализирован вклад функционального состояния почек в развитие структурных изменений ЛЖ. Установлено, что в группе больных с наличием ХБП одновременно с КГЛЖ (46,4%) у трети больных формировалась ЭГЛЖ (34,5%). Данный тип ремоделирования миокарда характеризуется постоянной объемной перегрузкой ЛЖ, повышением периферического сосудистого сопротивления, ишемией миокарда, изменением жесткости крупных артерий, инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, ассоциированных с хронической почечной недостаточностью [44, 48, 49]. Частота развития ДД у больных подагрой в сочетании с ХБП в 1,75 раза превышала таковую у больных с отсутствием ХБП (табл. 10).

Резюмируя полученные нами данные, следует отметить, что на структурное ремоделирование миокарда существенное влияние оказывает не только АГ, но и наличие ХБП, ассоциированной с увеличением частоты патологических типов геометрии ЛЖ. Особенно следует подчеркнуть, что наличие АГ у больных подагрой сопряжено с развитием преимущественно КГЛЖ, отражающей механизмы компенсаторной гипертрофии, в то время как ухудшение функционального состояния почек ассоциировано с более выраженной ЭГЛЖ — неблагоприятной в отношении развития сердечной недостаточности.

### Заключение

У 71,4% больных подагрой выявлена АГ, наличие которой утяжеляет клиническое течение заболевания. Установлена взаимосвязь АГ и функционального состояния почек с особенностями ремоделирования ЛЖ и наличием его ДД. Уровень МК и СРБ сыворотки крови взаимосвязаны с некоторыми показателями СМАД, параметрами ЭхоКГ, отражающими наличие гипертрофии ЛЖ, и функциональным состоянием почек. На основании полученных данных можно утверждать, что повышение уровня МК запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к сердечно-сосудистым осложнениям и ухудшению фильтрационной способности почек.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Список литературы / References**

1. Польская И. Г., Марусенко И. М., Везикова Н. Н. Особенности течения подагры при наличии метаболического синдрома. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2014;2:52–58. [Pol'skaya IG, Marusenko IM, Vezikova NN. Characteristic features of gout development in metabolic syndrome. Proceedings of Petrozavodsk State University. 2014;2:52–58. In Russian].
2. Денисов И. С., Елисеев М. С., Барскова В. Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):703–10. [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death gout patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):703–10. In Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-703-10>.
3. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chiou MJ, Luo SF. Significance of serum uric acid levels in the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Reumatology (Oxford)*. 2013;52(1):127–34. doi: [10.1093/rheumatology/kes223](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes223).
4. Маркелова Е. И., Барскова В. Г., Ильина А. Е., Насонов Е. Л. Значение суточного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертонии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2010;1:61–66. [Markelova EI, Barskova VG, Ilyina AE, Nasonov EL. Value of 24-hour blood pressure monitoring in the diagnosis of arterial hypertension in patients with gout. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2010;1:61–66. In Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1407>.
5. Щербак А. В., Козловская Л. В., Бобкова И. Н., Балкаров И. М., Лебедева М. В., Стахова Т. Ю. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Терапевт. арх.* 2013;85(6):100–104. [Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Balkarov IM, Lebedeva MV, Stakhova TIu. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Ter Arkh*. 2013;85(6):100–104. In Russian].
6. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(2):264–72. doi: [10.1053/ajkd.2010.01.019](https://doi.org/10.1053/ajkd.2010.01.019).
7. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleveland Clin J Med*. 2006;73(12):1059–1064. doi: [10.3949/ccjm.73.12.1059](https://doi.org/10.3949/ccjm.73.12.1059).
8. Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, Palazzuoli A, Vescovo G, Bellomo R et al. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2077–89. doi: [10.1093/ndt/gfq252](https://doi.org/10.1093/ndt/gfq252)
9. Конради А. О. Артериальная гипертония: портретная галерея 18–20 веков. Артериальная гипертония. 2010;16(2):223–227. [Konradi AO. Hypertension: the portrait gallery of XVIII–XX centuries. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(2):223–227. In Russian].
10. Мареев Ю. В. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;18(4):158–163. [Mareev YuV. Cardiac contractility modulation in treatment of patients with chronic heart failure. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014;18(4):158–163. In Russian].
11. Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Мишко М. Ю., Губанова М. В., Рущкина Е. А., Кушнаренко К. Е. Клинические закономерности формирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка и циркадных ритмов артериального давления у мужчин с подагрой. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;2:80–84. [Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Mishko MY, Gubanova MV, Rutschina EA, Kushnarenko KE. Clinical regularities of forming structural and functional changes of left ventricular and circadian blood pressure rhythms in men with gout. *Zabaikal'skiy Meditsinskiy Vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016;2:80–84. In Russian].
12. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А., Моисеев В. С. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления. *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2010;9(4):4–11. [Kobalava ZhD, Villevalde SV, Efremovtseva MA, Moiseev VS. Cardio-renal interrelation: modern view. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):4–11. In Russian].
13. Мухин Н. А. Гиперурикемия, артериальная гипертония и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий. *Клиническая нефрология*. 2010;4:4–11. [Muhin NA. Hyperuricemia, arterial hypertension and chronic kidney disease: cardiovascular complications. *Klinicheskaya Nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2010;4:4–11. In Russian].
14. Джинназарова Д. Х., Шукурова С. М., Почоджанова Ш. Ш. Поражение почек при подагре. *Вестник Авиценны*. 2012;2(51):160–166. [Dzhinnazarova DH, SHukurova SM, Pochodzhanova ShSh. Renal pathology in gout. *Vestnik Avicenny = Ibn Sina's Bulletin*. 2012;2(51):160–166. In Russian].
15. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремова М. А. Основы кардиоренальной медицины: под ред. Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 256 с. [Kobalava ZhD, Villevalde SV, Efremtseva MA. Basics of cardiorenal medicine. Ed. by Zh. D. Kobalava, V. S. Moiseev. M.: GEOTAR-Media; 2014. 256 p. In Russian].
16. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern Suppl*. 2013;3(1):1–150. doi: [10.1038/kisup.2012.72](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.72).
17. Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ), Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.* 2014;8(112):7–37. [Guidelines by the Joint Expert Committee of the Russian Society of Cardiology (RSC), The Scientific Society of Russian Nephrologists (SSRN), the Russian Association of Endocrinologists (RAE), the Russian Society of Hypertension (RSH), the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), the Russian Scientific Society of Internal Medicine (RSSIM). Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. National Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(112):7–37. In Russian].
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357. doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc)
19. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular

- hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450–8.
20. Lang MR, 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.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
21. Васюк Ю. А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Приложение 1 к Рос. кардиол. журн. 2012;3(95):1–28. [Vasyuk YuA. Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. Annex 1 Russian Journal of Cardiology. 2012;3(95):1–28. In Russian].
22. Франк А., Флакскампф А. Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике: под ред. А. Франка, А. Флакскампфа. Пер. с нем. под общ. ред. акад. РАМН, проф. В. А. Сандрикова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 872 с. [Frank A, Flakskampf A. Practical echocardiography: Textbook on echocardiography. Ed. by A. Frank, A. Flakskampf. Transl. from German, ed. by academician RAMS, professor V.A. Sandrikov. 2nd ed. M.: MEDpress-inform, 2013. 872 p. In Russian].
23. Шостак Н. А., Аничков Д. А. Метаболический синдром и подагра — подходы к антигипертензивной терапии. Русский мед. журн. 2005;13(27):1880–1884. [Shostak NA, Anichkov DA. Metabolic syndrome and gout — approaches to antihypertensive therapy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal.* 2005;13(27):1880–1884. In Russian].
24. Levy D, Murabito JM, Anderson KM, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. The Framingham Heart Study. *Clin Exp Hypertens A.* 1992;14(1–2):85–97. doi:http://dx.doi.org/10.3109/10641969209036173
25. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1992;13 Suppl D:82–8.
26. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550–8.
27. Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart.* 2012;98(4):330–4. doi:10.1136/heartjnl-2011-300819
28. Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, Palazzuoli A, Vescovo G, Bellomo R et al. ADQI 7: the clinical management of the cardio-renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2077–89. doi:10.1093/ndt/gfq252
29. Логинова Т. К., Шостак Н. А., Копелев А. А. Поражение сердца при подагре. Клиницист. 2008;3:20–24. [Loginova TK, Shostak NA, Kopelev AA. Heart lesions in patients with gout. *Klinitsist = Clinician.* 2008;3:20–24. In Russian].
30. Шаронова Л. А., Вербовой А. Ф., Цанав И. А. Адипокины и эхокардиографические показатели у больных с сахарным диабетом 2-го типа, подагрой и их сочетанием. Медицина в Кузбассе. 2016;15(1):33–41. [Sharonova L, Verbovoy A, Tsanova I. Adipokines and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus, gout, and a combination thereof. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass.* 2016;15(1):33–41. In Russian].
31. Шукурова С. М., Хамидов Н. Х., Тоиров Х. К. Структурно-функциональное состояние миокарда при подагре. Евразийский журнал внутренней медицины. 2016;3:33–36. [Shukurova SM, Hamidov NH, Toirov HK. Myocardial structure and function in patients with gout. *Eurasian Journal of Internal Medicine.* 2016;3:33–36. In Russian].
32. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE et al. Hyperuricemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J.* 2011;32(6):712–20. doi:10.1093/eurheartj/ehq473
33. Lin JC, Lin CL, Chen MC, Chang PJ, Chang ST, Chung CM et al. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:323. doi:10.1186/s13075-015-0842-8
34. Krishnan E, Hariri A, Dabbous O, Pandya BJ. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail.* 2012;18(3):138–43. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x
35. Маркелова Е. И., Корсакова Ю. О., Барскова В. Г. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных подагрой. Сиб. мед. журн. 2013;1:52–58. [Markelova EI, Korsakova YuO, Barskova VG. Left ventricular hypertrophy in patients with gout. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2013;1:52–58. In Russian].
36. Van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewé RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature. *J Rheumatol Suppl.* 2014;92:9–14. doi:10.3899/jrheum.140457
37. Mule G, Nardi E, Costanzo M, Mogavero M, Guarino L, Viola T et al. Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive women and men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):715–22. doi:10.1016/j.numecd.2012.01.007
38. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):407–416. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.086
39. Кушнаренко Н. Н., Говорин А. В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(5):480–485. [Kushnarenko NN, Govorin AV. Clinical importance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout associated arterial hypertension. *Ratsionalnaya Farmakoterapoya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(5):480–485. In Russian].
40. Барскова В. Г., Елисеев М. С., Насонов Е. Л., Якунина И. А., Зилов А. В., Ильиных Е. В. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. Терапевт. арх. 2004;76(5):51–56. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, Yakunina IA, Zilov AV, Il'nykh EV. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on the formation of the clinical features of the disease. *Ther Arch.* 2004;76(5):51–56. In Russian].
41. Schumacher HR Jr. The pathogenesis of gout. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75 Suppl 5: S2–4.
42. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555(Pt 3):589–606. doi:10.1113/jphysiol.2003.055913
43. Arenas IA, Armstrong SJ, Xu Y, Davidge ST. Chronic tumor necrosis factor-alpha inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats. *Hypertension.* 2005;46(1):21–22. doi:10.1161/01.HYP.0000168925.98963.ef
44. Куршубадзе Э., Власенко М. А., Власенко О. А. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хроническим кардиоренальным синдромом 4-го типа. Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Кара

разина. Серия «Медицина». 2012;998:33–38. [Kurchubadze E, Vlasenko MA, Vlasenko OO. The remodeling of left ventricular myocardium in patients with 4 kind of chronic cardiorenal syndrome. Bulletin of Karazin Kharkiv National University. Medicine Series. 2012;998:33–38. In Russian].

45. Маркелова Е. И., Барскова В. Г., Волков А. В., Корсакова Ю. О., Ильиных Е. В. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):45–50. [Markelova EI, Barskova VG, Volkov AV, Korsakova YuO, Il'inykh EV. Risk factors of left ventricular hypertrophy in patients with gout. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2012;54(5):45–50. In Russian]. doi:http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1181.

46. Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? Артериальная гипертензия. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550 [Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550

47. Скрибицкий В. В., Дударь М. М., Арутюнов А. К., Фендрикова А. В. Особенности структурно-функциональных изменений левого желудочка при хронической болезни почек. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2009;8(6):44–49. [Skribitsky VV, Dudar MM, Arutyunov AK, Fendrikova AV. Left ventricular structure and function in chronic renal disease. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6):44–49. In Russian].

49. Ледяхова М. В., Насонова С. Н., Терещенко С. Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):355–358. [Ledyakhova MV, Nasonova SN, Tereshchenko SN. Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure. Ratsionalnaya Farmakoterapoya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(4):355–358. In Russian].

50. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail. 2010;3(1):73–81. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604

51. Мазур Н. А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология, патогенез). Рос. кардиол. журн. 2002;2(34):58–61. [Mazur NA. Diastolic form of a heart failure (etiology, pathogenesis). Russian Journal of Cardiology. 2002;2(34):58–61. In Russian].

52. Zemva A, Pernat AM, Jelenc M, Zemva Z. Diastolic function and insulin resistance in essential hypertension. Int J Cardiol. 1998;66(3):293–7.

53. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. Kidney Int. 1995;47(1):186–92.

#### Информация об авторах

Кушнаренко Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России;

Медведева Татьяна Александровна — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России;

Говорин Анатолий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.

#### Author information

Natalia N. Kushnarenko, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy;

Tatyana A. Medvedeva, MD, Assistant, Department of Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy;

Anatoly V. Govorin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy, Honorable Doctor of the Russian Federation.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.46:616.12-008.331.1:616.12-008.313.2

## Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда

К. В. Протасов<sup>1</sup>, В. З. Доржиева<sup>1</sup>, Е. В. Батунова<sup>1</sup>,  
Н. Б. Антоненко<sup>2</sup>, Е. А. Петухова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница» на ст. Иркутск-Пассажирский открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Иркутск, Россия

### Контактная информация:

Доржиева Валентина Зоригтоевна,  
Иркутская ГМАПО —  
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России,  
м/р Юбилейный, д. 100,  
Иркутск, Россия, 664049.  
E-mail: mer\_valentina@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
31.05.17 и принята к печати 23.06.17.

### Резюме

**Цель исследования** — изучить функцию почек во взаимосвязи с активностью фиброза и воспаления, насосной функцией сердца у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП). **Материалы и методы.** В основную группу включены 69 мужчин с АГ и ФП, в контрольную — 17 мужчин с АГ без ФП. Средний возраст составил 55,0 (50,0–57,0) и 52,0 (45,0–56,0) года соответственно. Определяли альбумин в утренней порции мочи, уровни креатинина, цистатина С, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) плазмы крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ, основанной на креатинине и цистатине. Определяли фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по данным эхокардиографии. Сравнивали средние значения вышеуказанных параметров в основной и контрольной группах, а также при различных формах ФП. Изучали выраженность фиброза и воспаления, насосную функцию сердца в зависимости от почечной функции. **Результаты.** В основной группе уровень цистатина С был выше, а СКФ ниже, чем в контрольной группе (1,4 (1,2–1,7) и 1,2 (1,0–1,4) мг/л,  $p = 0,015$ ; 62,2 (54,9–73,2) и 73,2 (66,1–78,6) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ). Группы различались по частоте выявления СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (40,6 и 11,8% соответственно,  $p = 0,025$ ). Пароксизмальная форма ФП выявлена у 29 человек (42,0%), персистирующая — у 17 (24,6%), постоянная — у 23 (33,4%). По мере перехода ФП из одной формы в другую уровень цистатина С увеличивался: с 1,3 (1,1–1,4) мг/л при пароксизмальной до 1,7 (1,2–1,8) мг/л при персистирующей и до 1,5 (1,3–1,7) мг/л при постоянной форме ( $p = 0,006$ ). Содержание ММП-2 в крови у пациентов с ФП было выше, чем в контрольной группе (16,4 (13,9–19,3) и 11,3 (9,8–12,1) нг/мл,  $p < 0,001$ ), и увеличивалось при переходе ФП из одной формы в другую: с 14,6 (12,1–18,4) нг/мл при пароксизмальной форме до 15,5 (12,9–16,5) нг/мл при персистирующей ФП и до 18,0 (16,4–21,6) нг/мл при постоянной ФП ( $p = 0,009$ ). В основной группе средняя ФВ была ниже, чем в контрольной (65,0 (60,0–

68,0) и 68,0 (66,0–71,0)%;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов с АГ в сочетании с ФП выявлены взаимосвязи вчСРБ с цистатином С ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,004$ ) и СКФ ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,02$ ), ФВ с цистатином С ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,004$ ) и СКФ ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,004$ ). Между ММП-2 и почечными показателями значимой корреляции не выявлено. **Заключение.** У пациентов с АГ-ассоциированной ФП, по сравнению с пациентами с АГ и синусовым ритмом, выше концентрация ММП-2 и цистатина С в крови, ниже СКФ. По мере перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП нарастают почечная дисфункция и активность процесса фиброобразования. Ухудшение функции почек при ФП сопровождается повышением активности воспаления и снижением ФВ левого желудочка при отсутствии динамики ММП-2.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, цистатин С, высокочувствительный С-реактивный белок, матриксная металлопротеиназа-2

*Для цитирования:* Протасов К. В., Доржиева В. З., Батунова Е. В., Антоненко Н. Б., Петухова Е. А. Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551

---



---

## Renal function in hypertensive patients with atrial fibrillation: association with systemic fibrosis, inflammation and cardiac function

K. V. Protasov<sup>1</sup>, V. Z. Dorzhieva<sup>1</sup>, E. V. Batunova<sup>1</sup>,  
N. B. Antonenko<sup>2</sup>, E. A. Petuhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia, Irkutsk

<sup>2</sup> Road Clinical Hospital on Irkutsk-Passenger Station of Public Corporation “Russian Railways”, Irkutsk, Russia

**Corresponding author:**

Valentina Z. Dorzhieva,  
Irkutsk State Medical Academy  
of Postgraduate Education — Branch  
Campus of the Russian Medical Academy  
of Continuing Professional Education,  
100 Yubileyniy m/r, Irkutsk,  
664049 Russia.  
E-mail: mer\_valentina@mail.ru

Received 31 May 2017;  
accepted 23 June 2017.

---



---

### Abstract

**Objective.** To study the renal function in relation to fibrosis, inflammation and left ventricular ejection fraction in patients with essential hypertension (HTN) and atrial fibrillation (AF). **Design and methods.** The main group included 69 males with HTN and AF, the control group consisted of 17 hypertensive males without AF. The average age was 55,0 (50,0–57,0) and 52,0 (45,0–56,0) years old, respectively. We identified first-morning urine albumin, plasma creatinine, cystatin C, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the CKD-EPI formula based on creatinine and cystatin levels. Left ventricular ejection fraction (EF) was determined by echocardiography. All the parameters were compared in the study groups, as well as in patients with different forms of AF. We also evaluated fibrosis and inflammation severity as well as cardiac function in relation to renal function. **Results.** In the main group the level of cystatin C was higher and GFR lower than in the control one (1,4 (1,2–1,7) and 1,2 (1,0–1,4) mg/l,  $p = 0,015$ ; 62,2 (54,9–73,2) and 73,2 (66,1–78,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ). The groups differed in the incidence of GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (40,6 and 11,8%, respectively;  $p = 0,025$ ). Paroxysmal AF was diagnosed in 29 men (42,0%), persistent AF — in 17 (24,6%), and permanent AF — in 23 cases (33,4%).

Cystatin C level increased from 1,3 (1,1–1,4) mg/l in paroxysmal AF up to 1,7 (1,2–1,8) mg/l in persistent AF and up to 1,5 (1,3–1,7) mg/l in permanent AF ( $p = 0,006$ ). Plasma MMP-2 level was higher in AF patients than in the control group (16,4 (13,9–19,3) and 11,3 (9,8–12,1) ng/ml, respectively;  $p < 0,001$ ). It also increased from 14,6 (12,1–18,4) ng/ml in paroxysmal AF up to 15,5 (12,9–16,5) ng/ml in persistent AF and to 18,0 (16,4–21,6) ng/ml in permanent AF ( $p = 0,009$ ). In the main group mean EF was lower than in the control group (65,0 (60,0–68,0) and 68,0 (66,0–71,0)%;  $p < 0,001$ ). The following correlations were found in HTN patients with AF: hsCRP with cystatin C ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,004$ ) and GFR ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,02$ ); EF with cystatin C ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,004$ ) and GFR ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,004$ ). No significant correlations between MMP-2 and renal indicators were found.

**Conclusions.** In HTN patients with AF compared to HTN patients with sinus rhythm, MMP-2 and cystatin C serum levels are higher while GFR is lower. Renal dysfunction and fibrosis severity increase in patients with permanent AF compared to persistent and paroxysmal forms. Deterioration of renal function at AF is associated with inflammation increase and left ventricular EF decline in the absence of MMP-2 level change.

**Key words:** essential hypertension, atrial fibrillation, chronic kidney disease, cystatin C, high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-2

*For citation: Protasov KV, Dorzhieva VZ, Batunova EV, Antonenko BN, Petuhova EA. Renal function in hypertensive patients with atrial fibrillation: associations with systemic fibrosis, inflammation and cardiac function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное клинически значимое нарушение ритма — представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку ассоциирована с пятикратным увеличением риска развития инсульта и двукратным увеличением риска общей смертности [1]. Функция почек на фоне ФП ухудшается [2, 3]. В то же время почечная дисфункция сама по себе рассматривается в качестве предрасполагающего фактора для развития ФП [4].

Артериальная гипертензия (АГ) является общепризнанным фактором поражения почек. Повышенный уровень артериального давления (АД) является предиктором развития почечной недостаточности в отдаленном периоде [5]. Известно, что ухудшение почечной функции встречается у 15% пациентов с АГ [6].

Частота и закономерности развития почечной дисфункции у пациентов с АГ в сочетании с ФП изучены недостаточно. Известно, что ФП у пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП) встречается в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без ХБП [7]. При изучении взаимосвязей ФП и ХБП в общей популяции было установлено, что нарушение функции почек связано с воспалением и гиперкоагуляцией. Данные патофизиологические механизмы также участвуют в развитии и прогрессировании ФП [8], что отчасти может объяснить поражение почек при ФП. Кроме того, фиброз миокарда, определяющий структурное ремоделирование левого предсердия и, как следствие, развитие ФП [9], вероятно, сочетается с ухудшением внутривисцеральной гемодинамики и с активацией почечного фиброгенеза.

Взаимосвязи почечной функции у пациентов с АГ-ассоциированной ФП с тяжестью ФП, процессами фиброобразования, воспаления, сократительной функцией левого желудочка ранее не изучались. Это и определило **цель нашего исследования** — оценка функции почек во взаимосвязи с активностью фиброза и воспаления, насосной функцией сердца у пациентов с АГ и ФП.

## Материалы и методы

Нами обследовано 69 мужчин с АГ и ФП. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования. Критерии включения в основную группу: мужчины в возрасте от 35 до 59 лет с АГ и ФП, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: верифицированная стенокардия, инфаркт миокарда и хирургическое лечение ишемической болезни сердца в анамнезе, фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%, поражение сердечных клапанов, сахарный диабет, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, аномалии развития и доброкачественные новообразования почек, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, отказ больного подписать информированное согласие на участие в исследовании.

В контрольную группу были включены 17 мужчин с АГ без ФП. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту — 55,0 (50,0–57,0) и 52,0 (45,0–56,0) года ( $p = 0,09$ ), среднему уровню АД — 140 (129–158) / 90 (80–100) и 140 (130–145) / 88 (83–90) мм рт. ст. ( $p = 0,66$  и  $p = 0,37$ ).

Диагностика ФП и ее форм (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) осуществлялась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП [10].

Антитромботические препараты получали 52 пациента с ФП (75,0%), из них 23 (33,0%) принимали ацетилсалициловую кислоту, 4 (6,0%) — новые пероральные антикоагулянты, 25 (36,0%) — варфарин. Международное нормализованное отношение находилось в терапевтическом интервале у 5 из 25 человек. Постоянно антиаритмическую терапию получали 28 человек (40,6%).

АГ устанавливалась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии [11]. Контролируемая АГ выявлена у 22 человек (32,0%) основной группы и у 7 (41,2%) пациентов из контрольной группы ( $p = 0,47$ ). Структура антигипертензивной терапии выглядела следующим образом: диуретики принимали 21 человек (30,4%) основной и 2 человека (11,8%) контрольной группы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II — 48 (69,4%) и 9 человек (52,9%) соответственно, антагонисты кальциевых каналов — 6 (8,7%) и один пациент (5,8%) соответственно. Частота применения классов антигипертензивных препаратов в группах не различалась. Пациенты с ФП и без ФП были сопоставимы по длительности АГ (4,0 (2,0–7,0) и 5,0 (2,0–6,0) лет,  $p = 0,9$ ).

У всех пациентов определяли альбумин в утренней порции мочи количественно методом твердофазного иммунометрического анализа (набор реагентов Nusocard Микроальбумин, Axis-Shield, Норвегия). Уровень креатинина плазмы оценивали методом Яффе, сывороточного цистатина С — методом иммуноферментного анализа (набор реагентов “Human Cystatin C”, BioVendor, Чехия). СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), основанной на уровне креатинина и цистатина С в крови [12].

Маркером фиброза служила матриксная металлопротеиназа (ММП-2), которую определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (набор реагентов “Total MMP-2”, “R&D Systems”, США).

Для оценки активности воспалительного процесса измеряли концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (набор реагентов «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный», «Вектор-Бест», Россия). Проводили эхокардиографию. Для оценки сократительной способности миокарда учитывали ФВ левого желудочка.

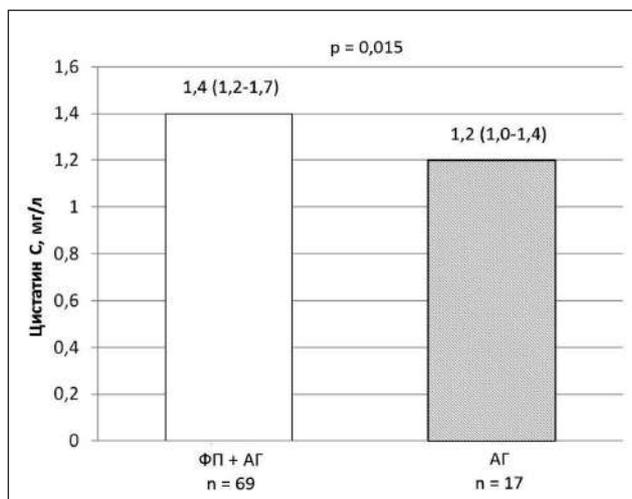
Сравнивали показатели почечной функции, фиброза, воспаления, насосной функции сердца в основной и контрольной группах, а также при различных формах ФП. Оценивали взаимосвязи фиброза, воспаления и насосной функции сердца с показателями почечной функции посредством корреляционного анализа и сравнения медиан в подгруппах с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Использовали пакет программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову, Шапиро–Уилку. Так как был выявлен непараметрический характер распределения, средние значения представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между верхним и нижним квартилем за исключением уровней альбуминурии, которые для наглядности отображали в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Различия средних оценивали по критериям Манна–Уитни (U) и Краскела–Уоллиса, относительных показателей — по  $\chi^2$ . Проводили корреляционный анализ по Спирмену.

## Результаты

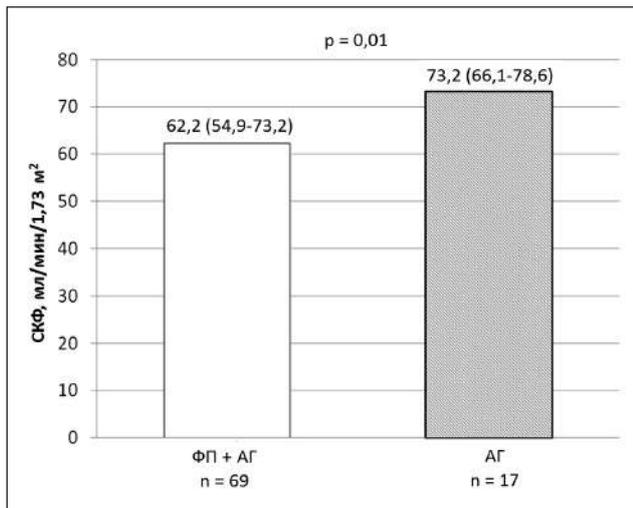
У пациентов с АГ и ФП уровень цистатина С был выше, а СКФ — ниже, чем у пациентов с АГ без ФП (рис. 1, 2). Концентрация сывороточного креатинина и степень альбуминурии в данных группах не различались (94,0 (79,0–100,0) и 89,0 (83,0–96,0) мкм/л,  $p = 0,5$ ;  $10,8 \pm 16,2$  и  $7,1 \pm 14,0$  мкг/мл,  $p = 0,3$ ).

**Рисунок 1. Уровень цистатина С у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий**



**Примечание:** «ФП + АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий; «АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и синусовым ритмом.

**Рисунок 2. Скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий**



**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; «АГ + ФП» — группа пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий; «АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и синусовым ритмом.

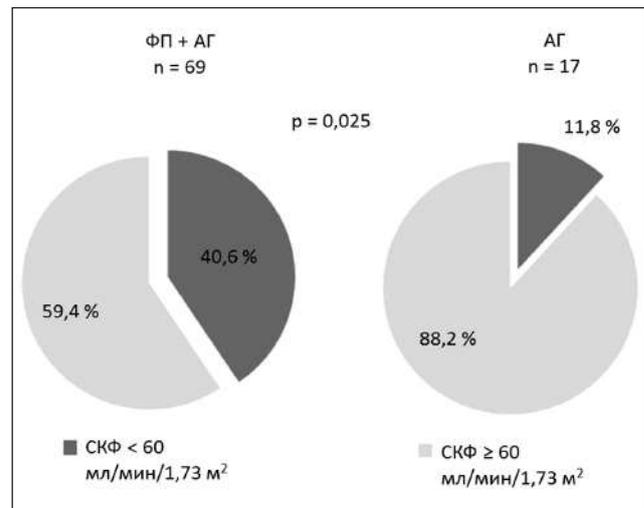
Доля пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была значимо больше в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 3).

В основной группе пароксизмальная форма ФП выявлена у 29 человек (42,0%), персистирующая — у 17 (24,6%), постоянная — у 23 (33,4%).

В таблице 1 представлены параметры почечной функции в зависимости от формы ФП.

Из таблицы 1 следует, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП уровень цистатина С был наименьшим и увеличивался по мере утяжеления

**Рисунок 3. Доли пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации в исследуемых группах**



**Примечание:** «АГ + ФП» — группа пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий; «АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и синусовым ритмом; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ФП (при персистирующей и постоянной форме). СКФ при пароксизмальной форме была максимальной по сравнению с персистирующей и постоянной формами ФП. Количество пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличивалось по мере перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП.

Мы изучили показатели системного фиброза, воспаления и сократительной способности сердца в исследуемых группах (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что у больных АГ в сочетании с ФП содержание ММП-2 в крови было вы-

Таблица 1

**ПАРАМЕТРЫ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

Показатель почечной функции	Форма ФП			P
	Пароксизмальная, n = 29	Персистирующая, n = 17	Постоянная, n = 23	
Цистатин С, мг/л, Ме (ИИ)	1,3 (1,1–1,4)	1,7 (1,2–1,8)	1,5 (1,3–1,7)***	0,006
Креатинин, мкм/л, Ме (ИИ)	88,0 (74,0–97,0)	95,0 (89,0–100,0)	97,0 (79,0–105,0)	0,2
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме (ИИ)	71,9 (62,1–79,3)	59,3 (52,3–70,2)**	58,1 (53,7–63,0)***	0,002
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n	5 (17,2%)	10 (58,8%)**	13 (56,5%)***	0,003****
Альбумин* утренней разовой порции мочи, мг/л, М ± σ	9,57 ± 16,3	17,0 ± 19,3	7,9 ± 12,5	0,3

**Примечание:** ФП — фибрилляция предсердий; ИИ — интерквартильный интервал; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; \* — для наглядности средние значения представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (σ); \*\* — p 1–2 < 0,01; \*\*\* — p 1–3 = 0,01, \*\*\*\* — p по χ<sup>2</sup> Пирсона; Ме — медиана; М ± σ — среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Таблица 2

**ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, УРОВНИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Показатель, Ме (ИИ)	Основная группа, n = 69	Контрольная группа, n = 17	p
ФВ, %	65,0 (60,0–68,0)	68,0 (66,0–71,0)	< 0,001
вчСРБ, мг/л	7,3 (2,6–17,9)	4,5 (2,2–9,1)	0,34
ММП-2, нг/мл	16,4 (13,9–19,3)	11,3 (9,8–12,1)	< 0,001

**Примечание:** ФВ — фракция выброса; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ИИ — интерквартильный интервал; Ме — медиана.

Таблица 3

**ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, УРОВНИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

Показатель, Ме (ИИ)	Форма ФП			p
	Пароксизмальная, n = 29	Персистирующая, n = 17	Постоянная, n = 23	
ФВ, %	66,0 (64,0–69,0)	64,0 (59,0–67,0)*	63,0 (57,0–68,0)	0,07
вчСРБ, мг/л	3,4 (1,69–15,5)	7,1 (2,6–20,0)	9,3 (4,0–20,5)**	0,1
ММП-2, нг/мл	14,6 (12,1–18,4)	15,5 (12,9–16,5)	18,0 (16,4–21,6)***	0,009

**Примечание:** ФП — фибрилляция предсердий; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ИИ — интерквартильный интервал; \* —  $p_{1-2} = 0,038$ ; \*\* —  $p_{1-3} = 0,045$ ; \*\*\* —  $p_{1-3} = 0,009$ ; Ме — медиана.

Таблица 4

**ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, УРОВНИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ**

Показатель, Ме (ИИ)	СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 41	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 28	p
ФВ, %	65,0 (63,0–69,0)	63,0 (58,0–68,0)	0,06
вчСРБ, мг/л	4,0 (2,0–15,6)	9,9 (4,0–20,2)	0,05
ММП-2, нг/мл	15,5 (12,9–18,4)	16,7 (14,4–19,6)	0,5

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ — фракция выброса; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ИИ — интерквартильный интервал; Ме — медиана, рассчитанная на основании креатинина и цистатина С.

ше, а ФВ левого желудочка ниже, чем в контрольной группе. Почти у всех пациентов обеих групп ФВ превышала 50% (у 66 (95,7%) и 17 человек (100%);  $p = 0,38$ ).

В таблице 3 представлены медианы ФВ, вчСРБ, ММП-2 в подгруппах пациентов с различными формами ФП.

Как видно в таблице 3, при переходе от пароксизмальной к постоянной форме ФП содержание ММП-2 в крови увеличивалось. Отмечен более высокий уровень вчСРБ при постоянной форме по сравнению с персистирующей и пароксизмальной. ФВ левого желудочка была выше при пароксизмальной форме, чем при персистирующей и постоянной формам.

Корреляционный анализ между параметрами функции почек и показателями фиброза, воспаления и сократительной функции сердца у пациентов с ФП показал, что существует значимая связь вчСРБ с цистатином С ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,004$ ) и СКФ ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,02$ ), ФВ с СКФ ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,004$ ) и цистатином С ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,004$ ). Между ММП-2 и почечными показателями связи не выявлено.

В таблице 4 представлены медианы ФВ, вчСРБ и ММП-2 в зависимости от величины СКФ. Концентрация вчСРБ в крови была выше у пациентов с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В данной подгруппе имеется тенденция к снижению сократительной способности миокарда по сравнению с подгруппой СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Обсуждение

В работе изучена функция почек у пациентов с АГ в сочетании с ФП молодого и среднего возраста. Результаты показали, что наличие ФП ассоциировано с нарастанием дисфункции почек на фоне АГ: при ФП были выше цистатин С и ниже СКФ, была большей доля пациентов с умеренным снижением СКФ. Данный факт был установлен и другими авторами [7, 13]. Однако в эти исследования были включены пациенты более старшего возраста, с впервые выявленной ФП, без установленной ХБП, с сахарным диабетом. Кроме того, расчет СКФ производился только на основании сывороточного креатинина.

В исследованиях ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study, 2011) и REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study, 2011) также была установлена взаимосвязь снижения СКФ у пациентов с ФП на фоне АГ [14, 15]. В то же время по результатам исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease, 2016) снижения СКФ на фоне ФП не отмечалось [16].

По нашим данным, выраженность альбуминурии у больных АГ при наличии и в отсутствие ФП не различалась, что не соответствует литературным сведениям о повышении экскреции альбумина с мочой у пациентов с АГ и ФП по сравнению с группой без ФП [17, 18]. Это разногласие можно объяснить включением в указанные выше исследования пациентов преимущественно с постоянной формой ФП, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, тогда как нами изучены лица молодого и среднего возраста без ишемической болезни сердца и сахарного диабета.

Мы провели анализ показателей почечной функции в зависимости от формы ФП. Было обнаружено, что увеличение концентрации цистатина С в крови и снижение СКФ связаны с нарастанием тяжести ФП. Более высокий уровень сывороточного креатинина и снижение СКФ ранее определялись у пациентов с постоянной формой ФП [19]. Наши результаты совпадают с выводами указанных выше работ, однако получены у больных АГ и на более широком спектре почечных показателей. Таким образом, ранее высказанное предположение о том, что почечная дисфункция является предиктором прогрессирования пароксизмальной и персистирующей форм ФП в постоянную [19], справедливо и для пациентов с АГ-ассоциированной ФП.

Содержание сывороточного маркера фиброза ММП-2 в крови у пациентов с ФП было выше, чем в контрольной группе, что подтверждает роль миокардиального фиброза в патогенезе заболевания

и согласуется с другими работами, где были изучены пациенты с резистентной АГ, ревматической болезнью сердца [20]. Нами впервые установлена закономерность распределения ММП-2 в зависимости от формы ФП: уровень ММП-2 увеличивался по мере перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП. Ранее установлено, что другой маркер фиброза — ММП-9, напротив, не изменялся в зависимости от формы ФП, а тканевый ингибитор ММП-1 имел тенденцию к снижению при постоянной ФП [21]. Повышение ММП-2 наблюдалось при рецидивах аритмии [22]. Повышение уровня ММП-2 в крови может указывать на активацию процессов фиброобразования ткани предсердий, что способствует последующему электрическому ремоделированию миокарда.

Нами не обнаружено различия в концентрации вЧСРБ как между основной и контрольной группами, так и по мере нарастания тяжести ФП, хотя наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя. Это не соответствует литературным данным о повышении вЧСРБ у пациентов с ФП, а также при персистирующей и постоянной формах в сравнении с пароксизмальной [23, 24]. Однако эти взаимосвязи были определены у пациентов с изолированной ФП.

Результаты исследования показали, что у пациентов с АГ в сочетании с ФП снижается насосная функция левого желудочка, особенно у пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП. Это можно объяснить изменением электрических, механических и структурных свойств кардиомиоцитов предсердий, что способствует перегрузке объемом левого предсердия и его расширению, с последующим увеличением преднагрузки на левый желудочек. Существенные различия по ФВ между пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами были также найдены при исследовании больных ФП более старшего возраста [25]. По другим данным, полученным у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, ФВ не зависела от наличия ФП [26].

Одной из задач нашего исследования было уточнение роли процессов воспаления и фиброза, ухудшения сократительной способности миокарда в развитии дисфункции почек у лиц с АГ-ассоциированной ФП. Результаты показали, что по мере ухудшения почечной функции нарастает вЧСРБ и снижается ФВ. Ранее подобные взаимосвязи были обнаружены у пациентов без ФП [27–29].

При оценке процесса системного фиброза у больных АГ с сопутствующей ФП картина оказалась иной: концентрация ММП-2 не связана с функцией почек, в то время как была явно ассоциирована

с наличием и переходом ФП от пароксизмальной к постоянной форме. Известно, что повышение ММП-2 в крови было ассоциировано с прогрессирующим почечной дисфункции, но у пациентов с ишемической болезнью сердца и без сопутствующей аритмии [30].

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что при АГ активность процессов фиброобразования в большей степени определяет развитие ФП и переход от пароксизмальной к постоянной форме. На снижение почечной функции у пациентов с уже имеющейся ФП преимущественно влияют системное воспаление и нарушения внутривисочечной гемодинамики вследствие падения сократительной способности миокарда.

### Заключение

У больных АГ с сопутствующей ФП уровень цистатина С крови выше, а СКФ ниже, чем у пациентов без ФП. По мере нарастания тяжести ФП усугубляется почечная дисфункция в виде увеличения концентрации цистатина С в крови и снижения СКФ. Процессы фиброобразования активнее протекают при наличии ФП и нарастают при переходе ФП от пароксизмальной к постоянной форме, но не связаны с ухудшением функции почек. Почечная дисфункция у больных АГ в сочетании с ФП ассоциирована с активацией воспаления и снижением сократительной способности миокарда.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (2010) guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
- Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):897–902. doi:10.1053/j.ajkd.2005.07.044
- Prineas RJ, Soliman EZ, Howard G, Howard VJ, Cushman M, Zhang ZM et al. The sensitivity of the method used to detect atrial fibrillation in population studies affects group-specific prevalence estimates: ethnic and regional distribution of atrial fibrillation in the REGARDS study. *J Epidemiol*. 2009;19(4):177–181. doi:10.2188/jea.je20081032
- Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Fujii A, Mizutani Y, Ito T et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol*. 2017;69(1):3–10. doi:10.1016/j.jcc.2016.07.008
- Wright Jr JT, Bakris G, Greene T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *J Am Med Assoc*. 2002;288(19):2421–31. doi:10.1001/jama.288.19.2421
- Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1616–22. doi:10.1097/01.asn.0000127045.14709.75
- Horio T, Iwashima Y, Kamide Key, Tokudome T, Yoshihara F, Nakamura S et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2010;28(8):1738–44. doi:10.1097/hjh.0b013e32833a7dfe
- Smit MD, Maass AH, De Jong AM, Muller Kobold AC, Van Veldhuisen J, Van Gelder IC. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *Europace*. 2012;14(6):810–7. doi:10.1093/eurpace/eur402
- Драпкина О. М., Емельянов А. В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. Артериальная гипертензия. 2013;19(6):487–494. [Drapkina OM, Emelyanov AV. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(6):487–494. In Russian].
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385–413.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Zhu Y, Ye X, Zhu B, Pei X, Wei Lu, Wu J et al. Comparisons between the 2012 new CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equations and other four approved equations. *PloS One*. 2014;9(1): e84688. doi:10.1371/journal.pone.0084688
- Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, Kobayashi K, Terasawa Y, Sakai K et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan. *Circ J*. 2008;72(6):909–13. doi:10.1253/circj.72.90
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(25):2946–53. doi:10.1161/circulationaha.111.020982
- Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):26–32. doi:10.1161/circep.110.957100
- Marcos EG, Geelhoed B, Van Der Harst P, Bakker SJ, Gansevoort RT, Hillege HL et al. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study. *Europace*. 2017; pii: euw373:1–7. doi:10.1093/eurpace/euw373
- Bohm M, Thoenes M, Neuberger HR, Graber S, Reil J-C, Bramlage P et al. Atrial fibrillation and heart rate independently correlate to microalbuminuria in hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2009;30(11):1364–71. doi:10.1093/eurheartj/ehp124
- Гендлин Г. Е., Резник Е. В., Сторожаков Г. И., Мелехов А. В., Ускова О. В., Федоровская Т. В. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2010;12(4):255–262. [Gendlin GE, Reznik EV, Storozhakov GI, Melekhov AV, Uskova OV, Fedorovskaya TV et al. The relationship

of atrial fibrillation and renal function in patients with chronic heart failure. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2010;12(4):255–262. In Russian].

19. Barrios V, Escobar C, Calderon A, Zamorano JL. Prevalence of renal dysfunction according to the type of atrial fibrillation and anticoagulation treatment in patients who attended primary care in Spain. *Future Cardiol*. 2014;10(2): 215–220. doi:10.2217/fca.14.2

20. Sasaki N, Okymura Y, Watanabe I, Mano H, Nagashima K, Sonoda K et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39(3):241–9. doi:10.1007/s10840-013-9867-6

21. Григориади Н. Е., Василец Л. М., Ратанова Е. А., Карпунина Н. С., Туев А. В. Изменение сывороточного маркера кардиального фиброза и воспаления при фибрилляции предсердий. *Клиническая медицина*. 2013;91(10):34–37. [Grigoriadi NE, Vasilets LM, Ratanova EA, Karpunina NS, Tuev AV. Changes in the serum marker of cardiac fibrosis and inflammation associated with atrial fibrillation. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(10):34–7. In Russian].

22. Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S, Lehmann R, Hohnloser SH. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(11):1029–36. doi:10.1007/s00392-011-0337-9

23. Zheng L, Sun W, Yoa Y, Hou B, Qiao Y, Zhang S. Associations of big endothelin-1 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(5):465–470. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.05.005

24. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, Ezekowitz MD, Anderson U, Conolly SJ et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2015;170(6):1151–60. doi:10.1016/j.ahj.2015.09.018

25. Im S, Chun KJ, Park S-J, Park K-M, Kim JS, On YK. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2015;30(7):895–902. doi:10.3346/jkms.2015.30.7.895

26. Hensen L, Delgado V, Leung M, De Bie MK, Buiten M, Schalij M et al. Echocardiographic associates of atrial fibrillation in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*;2017;32(8):1409–1414. doi:10.1093/ndt/gfw352

27. Lesaffre F, Wynckel A, Nazeyrollas P, Rieu P, Metz D. Echocardiography to predict adverse cardiac and vascular events in patients with severe chronic kidney disease (stage 4): a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(4):220–7. doi:10.1016/j.acvd.2013.01.005

28. Schei J, Stefansson VT, Eriksen BO, Jenssen TG, Solbu MD, Wilsgaard T et al. Association of TNF receptor 2 and CRP with GFR decline in the general nondiabetic population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):624–34. doi:10.2215/CJN.09280916

29. Maile MD, Armstrong WF, Jewell ES, Engoren MC. Impact of ejection fraction on infectious, renal, and respiratory morbidity for patients undergoing noncardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2017; 36:1–9. doi:10.1016/j.jclinane.2016.08.038

30. Hsu T, Kou K, Hung S, Huang P, Chen J, Tarn D. Progression of kidney disease in non-diabetic patients with coronary artery disease: predictive role of circulating matrix metalloproteinase-2, -3, and -9. *PloS One*. 2013;8(7): e70132. doi:10.1371/journal.pone.0070132

### Информация об авторах

Протасов Константин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Доржиева Валентина Зоригтоевна — аспирант кафедры кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Батунова Елена Владимировна — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Антоненко Нина Борисовна — заместитель главного врача по медицинской части НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»;

Петухова Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД».

### Author information

Konstantin V. Protasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Cardiology and Cardiovascular Prevention Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;

Valentina Z. Dorzhieva, MD, Postgraduate Student, Cardiology and Cardiovascular Prevention Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;

Elena V. Batunova, MD, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;

Nina B. Antonenko, MD, Deputy Chief Doctor, the Road Clinical Hospital on Irkutsk-Passenger Station of Public Corporation “Russian Railways”;

Elena A. Petuhova, MD, PhD, Functional Diagnostics Department, the Road Clinical Hospital on Irkutsk-Passenger Station of Public Corporation “Russian Railways”.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1-07

## Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением

**С. Г. Шулькина, Е. Н. Смирнова**

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

**Контактная информация:**

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

*Статья поступила в редакцию  
10.07.17 и принята к печати 27.09.17.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучить диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа мочи у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением для ранней диагностики нарушения функции почек. **Материалы и методы.** В исследование были включены 170 человек в возрасте от 25 до 55 лет: 90 пациентов с ожирением, метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией (АГ) («осложненное ожирение»), 50 — с ожирением без метаболических нарушений («метаболически неосложненное ожирение») и 30 человек с АГ без ожирения. Группу контроля составили 50 здоровых респондентов без ожирения. Исследованы клинико-биохимические показатели, уровни лептина, резистина, адипонектина, цистатина С в сыворотке крови и мочи, альбуминурия, коллагена IV в моче. **Результаты.** В группах больных АГ выявлены взаимосвязи между уровнем цистатина С и триглицеридами, артериальным давлением (АД), лептином, резистином, индексом инсулинорезистентности и альбуминурией. У больных АГ расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Ноек выявил снижение функции почек при оптимальном уровне СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Установлена ассоциация между сывороточным цистатином С и степенью ожирения, мочевая экскреция подобной взаимосвязи не выявила. В группе ожирения без метаболических нарушений и АГ установлено повышение мочевой экскреции цистатина С при нормальной СКФ и альбуминурии. В группах с АГ выявлено увеличение мочевой экскреции коллагена IV типа и его взаимосвязь с альбуминурией, уровнем АД и общим холестерином. **Заключение.** У пациентов с АГ установлена взаимосвязь цистатина С в крови и моче с уровнем адипокинов, что подтверждает значимость гормональной активности жировой ткани в развитии клубочковой и канальцевой дисфункции почек. Увеличение мочевой экскреции коллагена IV типа у больных АГ свидетельствует об инициации процессов нефросклероза, причем наличие ожирения усугубляет этот процесс.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, адипокины, цистатин С, почки

*Для цитирования:* Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560

## Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity

S. G. Shulkina, E. N. Smirnova  
Perm State University of Medicine named after  
Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:  
Sofia G. Shulkina,  
Perm State University of Medicine  
named after Academician E. A. Wagner,  
26 Petropavlovskaya street, Perm,  
614000 Russia.  
E-mail: shulkina-s@mail.ru

Received 10 July 2017;  
accepted 27 September 2017.

### Abstract

**Objective.** To study the role of cystatin C and collagen type IV as early diagnostic markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension (HTN) and obesity. **Design and methods.** We included 170 people aged 25–55 years old: 90 patients with obesity, metabolic disorders and HTN (“the group of complicated obesity”), 50 — with obesity without metabolic disturbances (“metabolically healthy obesity”), and 30 hypertensive subjects without obesity. Control group consisted of 50 healthy individuals without obesity. We assessed clinical and biochemical indicators, leptin levels, resistin, adiponektin, cystatin C in blood and urine, albuminuria, and collagen IV. **Results.** In groups of hypertensive patients we found associations between cystatin C level with triglycerides, blood pressure (BP), leptin, resistin, insulin resistance index and albuminuria. Glomerular filtration rate calculated by Hoek’s formula showed decreased kidney function while eGFR by CKD-EPI formula was optimal. Serum cystatin C level correlated with degree of obesity, while urinary excretion of cystatin C showed no association. Patients with «metabolically healthy obesity» showed increased urinary excretion of cystatin C while GFR and albuminuria were within normal values. Hypertensive patients demonstrated higher urinary excretion of collagen type IV and its association with albuminuria, BP level and cholesterol level. **Conclusions.** In HTN, serum cystatin C concentration is associated with adipokine levels that confirms the role of hormonal activity of adipose tissue in the development of glomerular and tubular kidney dysfunction. Increased urinary excretion of collagen type IV in hypertensive patients indicates nephrosclerosis, which is augmented in obesity.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, adipokines, cystatin C, kidneys

For citation: Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560

### Введение

По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность хронической болезни почек (ХБП) у больных артериальной гипертензией (АГ) составляет 36,6%, при этом наличие ожирения ассоциировано с увеличением этого показателя в 1,21 раза [1]. Известно, что ожирение является самостоятельным фактором риска (ФР) снижения функции почек: увеличение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 10% повышает вероятность стойкого снижения скорости

клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,27 раза, что, вероятно, обусловлено развитием олиgoneфронии при ожирении [1, 2]. У больных с ожирением существенные изменения в почечную гемодинамику вносят гормоны системы регуляции артериального давления (АД) и адипокины. Среди адипокинов, связывающих АГ, ожирение, инсулинорезистентность, воспалительные реакции и поражение почек, наибольшая роль отводится лептину, резистину, висфатину и адипонектину [3, 4]. По данным

ЭССЕ-РФ, легкая дисфункция почек (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ) у больных АГ составила 34,8% [1], при этом доказано, что снижение функции почек является независимым ФР неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [5]. С внедрением новых маркеров дисфункции почек, таких как цистатин С, коллаген IV типа в моче, открылись новые возможности ранней диагностики нарушений функции почек. Цистатин С в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» определения СКФ как интегрального показателя функции почек, а его исследование в моче позволяет оценить степень тубулярных нарушений. Коллаген IV типа является основным компонентом базальной мембраны клубочков и канальцев, а также мезангиального матрикса. Доказано, что определение коллагена IV в моче позволяет оценить процессы фиброгенеза в почках, когда СКФ и альбуминурия остаются в диапазоне нормальных значений [6–10].

**Цель исследования** — оценить диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа мочи на ранних стадиях формирования ХБП у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением.

#### Материалы и методы

Обследовано 170 человек в возрасте от 25 до 55 лет. Больные были разделены на 3 группы. Первая группа включала 90 пациентов (женщин — 61%) с ожирением (критерии ВОЗ) с метаболическими нарушениями (критерии IDF, 2005) в сочетании с АГ — осложненное ожирение (ОО). Вторая группа была представлена 50 пациентами (женщин — 65%) с ожирением без метаболических нарушений, соответствующих метаболическому синдрому (МС) (критерии ВОЗ, IDF 2005) — метаболически неосложненное ожирение (МНОж). В третью группу были включены пациенты с АГ и дислипидемией (по Фредрикссону) (n = 30; женщин — 50%) без ожирения (критерии ВОЗ, 2005). Группу сравнения составили практически здоровые лица (n = 50, женщин — 50%) без ожирения. Критериями исключения из исследования были вторичные формы АГ, АГ III стадии, 3-й степени, сахарный диабет, ХБП, мочекаменная болезнь. До обследования пациенты не принимали антигипертензивную терапию и статины.

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование согласно медико-экономическим стандартам. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, по уровню цистатина С СКФ рассчитывали по формуле Ноек (СКФ [мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>] = (80,35/цистатин С

[мг/мл]) — 4,32)) [11]. Степень снижения СКФ оценивали в соответствии с национальными рекомендациями 2011 года [4]. Концентрацию цистатина С в сыворотке крови и утренней порции мочи определяли, используя наборы реагентов Human Cystatin C BioVendor (Чехия), альбуминурию — ELISA Micro-Albumin (Orgentec, Германия), коллаген IV типа в утренней порции мочи — Argutus Medical Collagen IV EIA (Daiichi Fine Chemical Co., Ltd., Япония), лептин — DBC (Канада), инсулин — ELISA Monobind Inc (Германия), резистин и адипонектин — BioVender (Чехия). Индекс инсулинорезистентности (НОМА) рассчитывался в малой модели гомеостаза.

При статистической обработке данных использовали программу Statistica 10.0. Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75]. Для множественного сравнения между группами использовали критерий Краскела–Уоллиса, попарные сравнения в этом же модуле проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Различия между выборками считали значимыми при p < 0,05. Связь признаков оценивали при помощи корреляционного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

#### Результаты исследования

АГ 1–2-й степени (Европейские рекомендации по АГ, 2013) была установлена у всех больных 1-й и 3-й группы, средняя длительность АГ составила 4,1 ± 2,5 года, межгрупповых различий не определялось. В 1-й группе повышение триглицеридов (ТГ) было установлено у 90%, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — у 49%, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — у 97%, а гипергликемия (гликемия натощак > 5,6 ммоль/л) — у 88,9% пациентов. В 3-й группе повышенный уровень общего холестерина (ОХ) и ХС ЛПНП был установлен у 95% респондентов, низкий уровень ХС ЛПВП у — 25%, повышение ТГ — у 30%. Антропометрические, метаболические показатели и уровень АД представлены в таблице 1.

Группы, включающие больных АГ (1-й и 3-й группы), не различались по уровню систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), показателям липидного спектра и мочевой кислоты. Среднее значение ИМТ в 1-й и 2-й группах соответствовало 2-й степени ожирения, в группе МНОж показатели АД, липидного спектра, гликемии, индекса НОМА-

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ГРУППАХ**  
(M ± m)

Показатель	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	Р
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	38,4 ± 4,4	36,0 ± 5,5	27,8 ± 2,1	27 ± 1,3	p (1–2) = нз p (1–3) = 0,01 p (1–4; 2–4) = 0,001
ОТ, см	111,8 ± 8,2	105,8 ± 6,1	96,6 ± 4,3	80,9 ± 7,24	p (1–2; 3–4) = 0,03 p (1–3; 1–4) = 0,001 p (2–3; 2–4) = 0,01
САД, мм рт. ст.	152 ± 7,1	125 ± 7,4	152 ± 4,0	125 ± 5,1	p (1–3; 2–4) = нз p (1–2,4) = 0,001 p (3–2,4) = 0,001
ДАД, мм рт. ст.	105 ± 7,2	74 ± 8,5	99,8 ± 5,1	75 ± 4,3	p (1–3; 2–4) = нз p (1–2,4) = 0,001 p (3–2,4) = 0,001
Гликемия, ммоль/л	5,8 ± 0,5	4,9 ± 0,7	4,6 ± 0,4	4,2 ± 0,5	p (1–3; 1–4) = 0,01 p (1–2) = 0,04 p (2–3; 2–4; 3–4) = нз
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 0,5	1,2 ± 0,2	2,1 ± 0,1	1,2 ± 0,5	p (1–2; 1–4) = 0,03 p (2–3; 2–4) = 0,04 p (2–3; 3–4) = нз
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,1	нз
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 0,6	2,7 ± 0,3	3,9 ± 0,6	2,4 ± 0,4	p (1–2,4) = 0,02 p (1–3; 2–4) = нз p (2–3; 3–4) = 0,02
Мочевая кисло- та, мкмоль/л	394,9 ± 81,2	290,4 ± 14,6	404,7 ± 61,6	226,2 ± 36,8	p (1–2) = 0,03 p (1–4; 2–4; 3–4) = 0,02 p (1–3) = нз

**Примечание:** ИТМ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; р — значимость различий; нз — нет значимых различий.

IR не отличались от группы здоровых. Обращает на себя внимание отсутствие различий по уровню резистина в группах с АГ, тогда как лептин был значимо выше, а адипонектин ниже в группе АГ в сочетании с ожирением (табл. 2).

При сравнении групп больных АГ оказалось, что 1-я и 3-я группа не различались по уровню СКФ по формуле СКД-ЕРІ, альбуминурии, цистатину С крови. Однако в группе ОО зарегистрированы более высокие показатели экскреции цистатина С и коллагена IV типа с мочой. Обращает внимание, что экскреция цистатина С с мочой в группе МНОЖ была значимо выше, чем в группе здоровых, при этом различий в СКФ и уровне цистатина С в крови получено не было (табл. 3).

Альбуминурия была установлена у 24,4% (n = 22) пациентов 1-й группы, в 3-й группе показатель оказался в два раза меньше — 13,3% (n = 4). Во 2-й

группе мы не выявили респондентов с уровнем альбуминурии А2, однако в сравнении со здоровыми показатели были существенно выше.

Были установлены значимые различия в уровне цистатина С крови в зависимости от степени ожирения: при ожирении 1-й степени (ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>) — 909 [700; 1085] нг/мл; 2-й степени (ИМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>) — 1200 [784; 1450] нг/мл; 3-й степени (ИМТ 40–45,9 кг/м<sup>2</sup>) — 1200 [1130; 1550] нг/мл (p < 0,01), однако подобных различий в уровне цистатина С в моче мы не установили.

По формуле СКД-ЕРІ не выявлено различий в СКФ между группами, тогда как при расчете по формуле Ноек СКФ в 1-й группе была значимо ниже, чем в группах сравнения, а в 3-й группе ниже, чем у здоровых респондентов (табл. 3).

В зависимости от СКФ в обследуемых группах больных было установлено, что полученные зна-

## СРАВНЕНИЕ АДИПОКИНОВ ПО ГРУППАМ

Показатель	Значение медианы [25; 75 % перцентиль]				P
	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	
Инсулин, мкМЕ/мл	19 [12; 22]	12 [11; 18]	10 [7–12]	9 [7–12]	p (1–2) = 0,04 p (1–3) = 0,02 p (1–4) = 0,01 p (2–3;3–4) = нз
НОМА-IR	4,3 [2,9; 5,4]	2,7 [2,;3,0]	2,1 [1,4; 2,7]	2 [1,2; 2,7]	p (1–2) = 0,01 p (1–3) = 0,01 p 3–4 = нз
Лептин, нг/мл	46,5 [29; 64]	36 [29; 43]	13,4 [8,4;13,4]	8,7 [1,5; 12,9]	p (1–2) = 0,01 p (1–3,4) = 0,01 p (2–3,4) = 0,01 p (3–4) = 0,02
Резистин, нг/мл	4,6 [3; 6,1]	3,4 [2; 3,9]	4,7 [3,6; 5,5]	2,2 [1,7; 2,8]	p (1–2;2–3) = 0,03 p (2–4) = 0,04 p (1–4;3–4) = 0,02 p (1–3) = нз
Адипонектин, мкг/мл	5,91 [2,0; 7,7]	6,3 [4,7; 7,9]	7,2 [3,1; 10,1]	7,9 [4,3; 8,2]	p (1–4) = 0,03 p (1–3,4; 2–3,4; 3–4) = нз

**Примечание:** НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; p — значимость различий; нз — нет значимых различий.

чения по формуле Ноек позволяют выявить больше пациентов с умеренно сниженной СКФ (соответствующей С3 стадии ХБП) [5] во всех группах (табл. 4).

Нами не выявлено взаимосвязи между уровнем цистатина С в моче и СКФ по расчетным формулам.

В группах с АГ (1 и 3) содержание резистина было связано с уровнем САД ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,34$ ;  $p = 0,03$ ) и ДАД ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,40$ ;  $p = 0,03$ ). Концентрация цистатина С в крови в этих группах коррелировала с ТГ ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,01$ ; и  $r = 0,52$ ;  $p = 0,01$ ), резистином ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,03$ ; и  $r = 0,34$ ;  $p = 0,03$ ), а также была отрицательно связана с СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ ( $r = -0,61$ ;  $p = 0,01$ ; и  $r = -0,54$ ;  $p = 0,01$ ). Кроме того, в 1-й группе выявлены корреляции между уровнем ДАД и ОХ ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,04$ ), лептином ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,02$ ), мочевой кислотой ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,02$ ), а также дополнительно установлена связь цистатина С в крови с уровнем лептина ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,04$ ) и альбуминурией ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,01$ ). В группе МНОж уровни лептина и резистина коррелировали с индексом НОМА-IR ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,04$  и  $r = 0,57$ ;  $p = 0,001$ ), а также были обратно связаны с СКФ ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,04$  и  $r = -0,5$ ;  $p = 0,03$ ).

В группах 1 и 3 имела место отрицательная связь адипонектина с ТГ ( $r = -0,50$ ;  $p = 0,02$ ) и резистином ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,02$ ). В группах с АГ (1-я

и 3-я группы) установлена положительная корреляция альбуминурии с коллагеном IV типа ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,01$  и  $r = 0,57$ ;  $p < 0,01$ ), уровнем ДАД ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,01$  и  $r = 0,6$ ;  $p < 0,01$ ), уровнем ОХ ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,33$ ;  $p = 0,04$ ) и отрицательная — с показателем СКФ, рассчитанной по обеим формулам ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,03$  и  $r = -0,61$ ;  $p = 0,01$ ).

Цистатин С в моче в группах с ожирением (1 и 2) был положительно связан с окружностью талии ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,31$ ;  $p = 0,04$ ); уровнями глюкозы ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,37$ ;  $p = 0,04$ ); НОМА ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,01$  и  $r = 0,41$ ;  $p = 0,02$ ); мочевой кислоты ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,30$ ;  $p = 0,04$ ), лептина ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,04$  и  $r = 0,29$ ;  $p = 0,04$ ) и резистина ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,31$ ;  $p = 0,04$ ). В группах с АГ была установлена отрицательная связь цистатина С в моче с ХС ЛПВП ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,03$  и  $r = -0,30$ ;  $p = 0,04$ ).

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что ожирение, как и АГ, является фактором риска снижения функции почек [12]. В свою очередь уровень СКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> является дополнительным фактором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [13]. В исследовании ЭССЕ-РФ у 34,8% больных АГ (возрастная группа 25–65 лет) выявлено незначительное сниже-

Таблица 3

## СРАВНЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ МАРКЕРОВ В ГРУППАХ

Показатель	Значение медианы [25; 75 % перцентиль]				
	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , (СКД EPI)	96,6 [86,0; 110,0]	99,5 [80,0; 109,0]	90,0 [84,0; 97,5]	96,5 [88,0; 105]	нз
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , (Ноек)	75,2 [62,0; 98,0]	105 [76; 110]	77 [68; 105]	97 [84,5; 117,5]	p (1–2) = 0,03 p (1–4) = 0,02 p (3–4) = 0,02 p (1–3; 2–4; 2–3) = нз
Цистатин С в сыворотке, нг/мл	1112 [757,0; 1400,0]	870 [700,0; 1000,0]	990 [700,0; 1110,0]	777 [690,0; 928,0]	p (1–2) = 0,04 p (1–4) = 0,02 p (1–3; 2–3,4; 2–4) = нз
Цистатин С в моче, нг/мл	33 [18,5; 50,0]	22 [3,4; 33,0]	16 [3,3; 41,0]	11 [3,0; 19,5]	p (1–2; 2–3; 3–4) = нз p (1–3) = 0,007 p (1–4) = 0,001 p (2–4) = 0,04
Альбуминурия, мг/мл	28 [20,0; 31,0]	14 [5,3; 25,0]	24 [15,0; 26,0]	10 [5,3; 14,3]	p (1–2; 2–3) = 0,02 p (1–3) = нз p (2–4) = 0,04 p (1–2; 3–4) = 0,01
Коллаген IV типа, мкг/ммоль креатинина	3 [1,1; 8,0]	0,3 [0,06; 1,9]	0,5 [0,1; 3,5]	0,2 [0,03; 1,5]	p (1–2; 1–4) = 0,01 p (2–3; 1–3; 3–4) = 0,04 p (2–4) = нз

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p — значимость различий; нз — нет значимых различий.

Таблица 4

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)
Формула СКД-EPI				
> 125	8,8% (n = 8)	10% (n = 5)	–	–
90 ≤ СКФ ≤ 125	58,8% (n = 53)	70% (n = 35)*	73% (n = 22)	90% (n = 45)
89–60	28,8% (n = 26)	20% (n = 10)	26% (n = 8)	у 10% (n = 5)
30 ≤ СКФ < 60	3,3% (n = 3)*	–*	–*	–
Формула Ноек				
> 125	5,5% (n = 5)	10% (n = 5)	–	–
90 ≤ СКФ ≤ 125	50% (n = 45)	56% (n = 28)*	60% (n = 18)	85% (n = 40)
89–60	25,5% (n = 23)	30% (n = 15)	33,3% (n = 10)	15% (n = 7)
30 ≤ СКФ < 60	18,8% (n = 17)*	4% (n = 2)*	6,6% (n = 2)*	–

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p\* — значимость различий < 0,05.

ние СКФ (по формуле СКД-EPI) [1], в нашем исследовании данная степень снижения зарегистрирована у 28,3% респондентов с АГ, что обусловлено более молодым возрастом обследованных и меньшей длительностью АГ. Исследования последних лет, включающих метаанализ 46 публикаций и 8 отчетов на группе, состоявшей из более чем 4500 пациентов, показал, что расчет СКФ по сывороточному цистатину С может быть более точным, чем традиционно применяемая оценка по креатинину [7, 14]. В нашем исследовании незначительное снижение функции почек (по формуле СКД-EPI) было выявлено в среднем у каждого 4-го респондента с АГ и ожирением, тогда как при расчете СКФ по уровню цистатина С данный показатель был существенно выше во всех группах с умеренным снижением функции ( $30 < \text{СКФ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Таким образом, снижение функции почек в группе ОО составило 44,4%, в группе АГ без ожирения — 40%, в группе МНОЖ — 34%.

Исследования показали, что экспрессия гена цистатина С в жировой ткани в 2–3 раза выше, чем при нормальном ИМТ, что объясняет повышенное содержание цистатина С в сыворотке крови больных ожирением. В нашем исследовании установлена связь цистатина С с уровнем лептина, окружностью талии, что подтверждает рост концентрации цистатина при увеличении степени абдоминального ожирения. Однако приводятся данные, что цистатин С в сыворотке отражает ренальный статус вне зависимости от степени ожирения [6, 7, 10, 14, 15]. Цистатин С является ингибитором цистеиновых протеиназ, он постоянно синтезируется всеми ядродержащими клетками, в том числе и клетками жировой ткани, полностью фильтруется и не секретируется проксимальными канальцами. С одной стороны, повышение цистатина С в жировой ткани носит протективный характер, блокируя катепсиновые протеиназы. С другой стороны, он уменьшает разрастание адипозной ткани, так же, как и при атеросклерозе, ингибируя цистеиновые протеиназы и предотвращая развитие атеросклеротических повреждений в стенке сосудов. С другой стороны, повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови сопровождается снижением его концентрации в стенке артерий, что увеличивает риск неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [7, 14].

Изучению цистатина С мочи как маркера тубулярной дисфункции посвящено немного работ. Так, было показано, что цистатин С в моче может служить маркером канальцевой дисфункции и не зависит от СКФ, в частности, у больных с диабетической нефропатией [16]. В работе японских исследователей была доказана роль цистатина С в моче как

показателя повышения неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [10]. В нашей работе отсутствует взаимосвязь мочевого уровня цистатина с СКФ, что может свидетельствовать о дисфункции канальцев при сохраненной функции клубочков, что подтверждает результаты других авторов [10, 16].

Интересным представляется взаимосвязь маркеров почечной дисфункции с гормонами жировой ткани. Так, в работах последних лет было показано, что резистин, являясь цистеинсодержащим пептидом, участвует в воспалительных процессах, снижает уровень NO-синтазы в эндотелии, способствует повышению проницаемости гломерулярного барьера для альбумина, что объясняет его взаимосвязь с прогрессированием ХБП [17]. Доказана связь гиперлептинемии с альбуминурией [4]. Показано, что лептин может индуцировать продукцию факторов роста мезангиальными клетками, синтез коллагена IV типа, способствуя фиброгенезу в почечной ткани [18, 19]. В свою очередь уровни альбуминурии и коллагена IV типа в моче отражают степень снижения функции почек у пациентов с АГ и МС [2, 6, 8, 9]. В нашем исследовании частота А2 в группе ОО составила 22,4%, а в группе МНОЖ показатель альбуминурии находился в диапазоне высоких нормальных значений (до 20 мг/мл). Повышение коллагена IV типа было выявлено в группах с АГ, что свидетельствует об активации склеротических процессов в клубочке [8, 9]. Полученные взаимосвязи резистина, лептина и цистатина С, альбуминурии, коллагена IV типа в моче и СКФ в нашей работе подтверждают значимость гормональной активности жировой ткани в развитии дисфункции почек [20, 21].

Интересной представляется взаимосвязь резистина с уровнем АД, индексом инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией и цистатином С сыворотки крови в группе АГ без ожирения. В настоящее время резистин рассматривают в качестве прогностически неблагоприятного маркера развития атеросклероза коронарных артерий. Доказано, что он оказывает прямое неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты, особенно в условиях инсулинорезистентности и гипергликемии [17–20, 22]. Таким образом, резистин можно рассматривать в качестве неблагоприятного маркера в развитии метаболических нарушений и нарушения функции почек у больных АГ даже в отсутствие ожирения.

Интересно, что в группе МНО, не отличающейся от группы здоровых респондентов по исходным метаболическим показателям и функциональным состояниям почек, установлено повышение активности жировой ткани (лептин, резистин) и выявлены маркеры дисфункции почек — повышение

цистатина С мочи и альбуминурии. Полученная взаимосвязь адипокинов и маркеров почечной дисфункции в этой группе свидетельствует о независимом от уровня АД влиянии жировой ткани на функциональное состояние почек [23].

### Выводы

1. Расчет СКФ по уровню цистатина С по формуле Ноек выявляет снижение функции почек при оптимальном уровне СКФ по формуле СКД-ЕР1 у больных АГ с ожирением и без ожирения.

2. Мочевая экскреция цистатина С не зависит от степени ожирения, тогда как уровень цистатина С в крови существенно увеличивается при повышении степени ожирения.

3. У пациентов с АГ установлена взаимосвязь цистатина С в крови и моче с уровнем адипокинов (лептина и резистина), что подтверждает значимость гормональной активности жировой ткани в развитии клубочковой и канальцевой дисфункции почек.

4. Повышение мочевого цистатина С в группе метаболически неосложненного ожирения может свидетельствовать о ранней тубулярной дисфункции почек, когда СКФ и альбуминурия остаются в пределах нормальных значений.

5. Увеличение экскреции коллагена IV типа у больных АГ свидетельствует об инициации процессов нефросклероза, причем наличие ожирения усугубляет этот процесс.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova EV, Dolgusheva IuA, Zhernakova IuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Yarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Sistematicheskie Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2015;12(3):19–24. In Russian].

2. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006.

3. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Нефрология ожирения в педиатрии. Нефрология. 2013;6(17):37–45. [Smirnova NN, Kuprienko NB. Obesity nephrology in pediatrics. *Nefrologiya = Nephrology*. 2013;6(17):37–45. In Russian].

4. Чучелина О. А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек. Международный медицинский журнал. 2015;2:24–28. [Chuchelina OA. Adipokines of adipose tissue and their role in progression of renal disease.

*Mezhdunarodniy Meditsinskiy Zhurnal = International Medical Journal*. 2015;2:24–28. In Russian].

5. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;8:7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2014;8:7–37. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37]

6. Климонтов В. В., Еременко Н. В., Мьякина Н. Е., Фазуллина О. Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2015;1:87–93. doi:10.14341/DM2015187–93 [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;1:87–93. In Russian. doi:10.14341/DM2015187–93].

7. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (Часть 1). Клинико-лабораторный консилиум. 2010;5:23–31. [Velkov VV. Cystatin C: new opportunities and new tasks for laboratory diagnostics (Part 1). *Kliniko-laboratornyy Konsilium = Clinical Laboratory Consilium*. 2010;5:23–31. In Russian].

8. Enomoto D, Okura T, Nagao T, Jotoku M, Irita J, Miyoshi K et al. Relationship between renal hemodynamics and urinary type IV collagen in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(8):612–6. doi:10.3109/10641963.2012. 683911

9. Iida M, Yamamoto M, Ishiguro YS, Yamazaki M, Ueda N, Honjo H et al. Urinary type IV collagen is related to left ventricular diastolic function and brain natriuretic peptide in hypertensive patients with prediabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(6):824–30. doi:10.1016/j.jdiacomp. 2014.08.005

10. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):265–73. doi:10.2215/CJN.04830610

11. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2024–31. doi:10.1093/ndt/gfg349

12. Крячковская А. А., Савельева С. А., Галлямов М. Г., Кутырина И. М. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. Нефрология и диализ. 2010;1:34–38. [Kryachkovskaya AA, Savelyeva SA, Gallyamov MG, Shestakova MV, Kutiryna IM. The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2010;1:34–38. In Russian].

13. Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):519–527. [Kuzmin OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV. Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(5):519–527. In Russian].

14. Ребров А. П., Куклина А. Л. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Клиническая нефрология. 2013;2:19–24. [Rebrov AP, Kuklina AL. Characteristics of interrelation between serum cystatin C and target organ damage in arterial hypertension. *Klinicheskaya Nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2013;2:19–24. In Russian].

15. Silverwood RJ, Pierce M, Hardy R, Sattar N, Whincup P, Ferro C et al. Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort. *Kidney Int.* 2013;84(6):1262–70. doi:10.1038/ki.2013.223

16. Сенаторова А. С., Муратова Е. Г. Диагностическая ценность цистатина С в моче у детей с сахарным диабетом 1-го типа как раннего маркера диабетической нефропатии. *Казанский медицинский журнал.* 2013;2:186–190. [Senatorova AS, Muratova EG. Diagnostic value of cystatin urine level as an early marker of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2013;2:186–190. In Russian].

17. Dan S, Aditya P, Banerjee P, Bal C, Roy H, Banerjee I. Effect of chronic kidney disease on serum resistin level. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(6):735–8.

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

19. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL et al. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J.* 2017;81(7):920–928. doi:10.1253/circj.CJ-17-0458

20. Zhang Y, Li Y, Yu L, Zhou L. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(25):41529–41537. doi:10.18632/oncotarget.17561

21. Soltani Z, Washco V, Morse S, Reisin E. The impacts of obesity on the cardiovascular and renal systems: cascade of events and therapeutic approaches. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):7.

22. Александров А. А., Шацкая О. А., Кухаренко С. С., Ядрихинская М. Н., Абдалкина Е. Н., Дроздова Е. Н. и др. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи. *Консилиум Медикум.* 2014;16(10):109–116 [Aleksandrov A, Shackaya O, Kuharenko S, Yadrinhinskaya M, Abdalkina E, Drozdova E et al. Resistin and diabetic cardiomyopathy: pathogenetic relationship. *Konsilium Medikum = Consilium Medicum.* 2014;16(10):109–116. In Russian].

23. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, Andrada P, Ramírez B, Ibáñez P et al. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2813–21. doi:10.2337/dc14-0937

#### Информация об авторах

Шулькина Софья Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: shulkina-s@mail.ru;

Смирнова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: elenasm2001@mail.ru.

#### Author information

Sofya G. Shulkina, MD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Outpatient Therapy, Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner, email: shulkina-s@mail.ru;

Elena N. Smirnova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Perm State University of Medicine n. a. Academician E. A. Wagner, email: elenasm2001@mail.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1:551.54

## Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии

Н. В. Кузьменко<sup>1,2</sup>, М. Г. Плисс<sup>1,2</sup>, В. А. Цырлин<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию  
10.01.17 и принята к печати 21.07.17.

### Резюме

**Цель работы** заключалась в изучении связи между временем года и частотой развития моделированной артериальной гипертензии. **Материалы и методы.** Работа была проведена на крысах-самцах линии Wistar с использованием модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» в стандартных лабораторных условиях. Группы крыс с клипированной почечной артерией осенью, зимой и весной сравнивались по величине систолического артериального давления, межсистолического интервала, низко- и высокочастотным компонентам вариабельности сердечного ритма. **Результаты.** Исследования показали, что вероятность развития вазоренальной гипертензии была больше всего весной (56%). Реже всего вазоренальная гипертензия развивалась зимой (у 20% животных), также в этой группе крыс наблюдалось увеличение плотности низкочастотного и высокочастотного компонентов вариабельности сердечного ритма после наложения зажима на почечную артерию. Отмечалась четкая связь между увеличением среднемесячной вариабельности атмосферного давления и уменьшением вероятности развития вазоренальной гипертензии. **Выводы.** Был сделан вывод о влиянии времени года на развитие гипертензии, что, вероятно, связано с сезонными изменениями активности симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной регуляции организма. Предполагается, что четкая сезонная динамика вариабельности атмосферного давления вызывает сезонные изменения в функционировании сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы в стандартных лабораторных условиях.

**Ключевые слова:** вазоренальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, симпатическая нервная система, парасимпатическая нервная система, время года

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):561–573. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573

## The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence

N. V. Kuzmenko<sup>1,2</sup>, M. G. Pliss<sup>1,2</sup>, V. A. Tsyrlin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: kuzmenko@niekf.ru

Received 10 January 2017;  
accepted 21 July 2017.

### Abstract

**Objective.** The aim of this work was to study the impact of seasons on the incidence of the experimental arterial hypertension. **Design and methods.** We applied the model of vasorenal hypertension “2 kidney, 1 clip” in Wistar male rats in standard laboratory conditions. We compared the following parameters in the groups with clipped arteries in autumn, winter and spring: systolic blood pressure, beat-to-beat interval, low- and high-frequency components of heart rate variability. **Results.** The risk of vasorenal hypertension occurrence was higher in spring (56%). More seldom vasorenal hypertension developed in winter (20% of animals), and an increase in density of low and high-frequency components of heart rate variability was observed after applying renal artery clamp in the winter group. There was a clear correlation between an increase in the average monthly variability of atmospheric pressure and a decrease in the frequency of vasorenal hypertension occurrence. **Conclusions.** We conclude that the season has an impact on the development of hypertension, which probably is due to the seasonal changes in sympathetic and parasympathetic activity. We assume that clear seasonal dynamics of atmospheric pressure variability causes the seasonal variations in the functioning of the cardiovascular and autonomic nervous systems in standard laboratory conditions.

**Key words:** vasorenal hypertension, heart rate variability, sympathetic nervous system, parasympathetic nervous system, seasonal cycle

*For citation: Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):561–573. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573*

### Введение

Установлено, что функционирование вегетативной нервной системы подчинено циркадным ритмам. Это находит отражение в изменениях компонентов спектра вариабельности сердечного ритма в течение суток [1]. Известно, что в вегетативном контроле работы сердечно-сосудистой системы большая роль принадлежит барорецепторному рефлексу. Величина барорецепторного рефлекса также подвержена циркадным изменениям [2]. Естественно предположить, что выра-

женное влияние на функционирование механизмов автономной нервной системы, так же, как и на физиологические функции всего организма, оказывают и сезонные колебания природных условий.

Годовой цикл жизнедеятельности представляет собой систему сменяющих друг друга физиологических состояний [3], связанных с приспособлением организма к меняющимся природным условиям. Это не может не оказать влияния на состояние сердечно-сосудистой и нервной систем.

Для современного человека, который круглый год использует искусственное освещение, паровое отопление и не испытывает недостатка в пище, сезонные физиологические изменения не являются очевидными, так же, как и для крыс, живущих в условиях вивария. Однако предками лабораторной крысы были дикие серые крысы, на жизнь которых оказывали влияние сезонные колебания природных условий, и поэтому у лабораторных крыс сезонные ритмы закреплены в геноме, и каскад сезонных изменений может запускаться под влиянием даже отдельных стимулов из природной среды [3]. Так, в экспериментах, проведенных в стандартных лабораторных условиях, исследователи наблюдали сезонные изменения уровня половых гормонов у самцов и самок крыс линии Wistar [4]. Кроме того, в стандартных лабораторных условиях у крыс была выявлена сезонная динамика выработки мелатонина. Авторы предположили, что это, возможно, было вызвано колебаниями напряженности геомагнитного поля под влиянием сезонных флуктуаций солнечной активности [5].

К настоящему времени проведены многочисленные клинические исследования влияния времени года на состояние больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большинство исследователей сообщает, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией состояние ухудшается зимой-весной и улучшается летом [6–9]. Эту закономерность обычно связывают с сезонными изменениями температуры воздуха [8]. В то же время в ряде работ есть наблюдения того, что пик обострения сердечно-сосудистых заболеваний приходится на дни, когда уровень атмосферного давления выше 760 мм рт. ст. или резко изменяется [9, 10].

В исследованиях зависимости развития гипертензии от сезона было показано, что весной риск развития гипертензии прямо пропорционален концентрации альдостерона в плазме, в другие сезоны такая взаимосвязь не отмечалась [11]. К настоящему времени не установлено, подвержена ли сезонной динамике активность вегетативной нервной системы и какое влияние могут оказывать сезонные изменения в функционировании вегетативной нервной системы на развитие моделированной артериальной гипертензии. Также до конца непонятно, существуют ли сезонные колебания атмосферного давления и напряженности геомагнитного поля, и какое воздействие оказывают эти метеорологические факторы на функционирование сердечно-сосудистой и нервной систем. Решению этих вопросов в эксперименте в стандартных лабораторных условиях и посвящена настоящая работа.

## Материалы и методы

### *Общие условия проведения эксперимента*

Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом центра, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Исследования проводились в виварии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), географические координаты 59° 56' с. ш., 30° 18' в. д. Эксперименты были поставлены на 77 конвенциональных лабораторных крысах-самцах линии Wistar возрастом 3 месяца и массой 250–300 г. Все животные принадлежали одной популяции, полученной путем разведения из одного племенного ядра внутри вивария ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде при искусственном освещении (8:45–20:45 — день, 20:45–8:45 — ночь). Температура воздуха в комнате содержания животных была около 20 °С.

Опыты проводились на модели вазоренальной гипертензии в модификации «две почки, один зажим» в период с 2010 по 2012 годы. Было проведено три группы экспериментов в зависимости от времени постановки зажима на почечную артерию: осенняя (32 крысы) — клипирование проводилось в начале октября, зимняя (20 крыс) — клипирование проводилось в середине января, весенняя (25 крыс) — клипирование проводилось в конце марта — начале апреля. С учетом уровня артериального давления (АД) после клипирования почечной артерии внутри каждой группы животные делились на две подгруппы — крысы с вазоренальной гипертензией и крысы с нормальным уровнем АД (АД через 8 недель после клипирования почечной артерии существенно не отличалось от исходного значения). Разные сезонные подгруппы сравнивались между собой по величине параметров гемодинамики и компонентам спектра вариабельности сердечного ритма. Исследовались исходные параметры и параметры в течение 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию.

### *Регистрация параметров гемодинамики*

Регистрация параметров гемодинамики осуществлялась у бодрствующих крыс, зафиксированных в рестрейнере, с использованием компьютерной программы Chart на системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments, Австралия), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система позволяет регистрировать систолическое АД (САД) и межсистоличный интервал

(МСИ). Одновременно с помощью программы Chart (ADInstruments) крысам проводился анализ спектра variability сердечного ритма. Для анализа брались короткие участки записи пульсаций продолжительностью 40 секунд. С помощью математических методов, принятых Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии, проводился расчет в  $\text{мс}^2/\text{Гц}$  низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемой как маркер активности симпатической нервной системы, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей парасимпатическую активность [12]. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпатовагусном балансе в регуляции работы сердца.

#### *Исследование вазоренальной гипертензии*

Опыты проводились на модели вазоренальной гипертензии «две почки, один зажим».

Операция по клипированию левой почечной артерии (установка зажима калибром 0,30 мм на левую почечную артерию) проводилась по стандартной методике [13]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривенно и ингаляция севофлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, и на нее накладывался зажим. Рана обрабатывалась порошком бициллина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась.

После клипирования почечной артерии контроль за развитием гипертензии осуществлялся 1 раз в неделю в течение 8 недель — проводилась регистрация САД, МСИ и анализ спектра variability МСИ. Регистрация параметров проводилась в одно и то же время (с 10:00 до 15:00 часов).

#### *Исследование сезонной динамики метеорологических факторов*

Для исследования сезонных изменений атмосферного давления были взяты данные с сайта <https://www.gismeteo.ru/diary/> [14]. На этом сайте выложены дневники погоды с 1997 года по настоящее время. Дневник погоды за месяц содержит информацию обо всех днях месяца, для каждого дня зафиксированы утренние и вечерние метеорологические данные, в том числе атмосферное давление в мм рт. ст.

Обработка данных по атмосферному давлению проводилась согласно «Наставлению по Глобальной системе обработки данных и прогнозирования» Всемирной метеорологической организации [15]. Для Санкт-Петербурга за 10-летний период

(с 2007 по 2016 годы) для каждого года ежемесячно (с января по декабрь) рассчитывались среднемесячная величина атмосферного давления (в мм рт. ст.), а также ее стандартное отклонение (в мм рт. ст.). По величине стандартного отклонения делался вывод о среднемесячной variability атмосферного давления. Затем была проанализирована годовая динамика среднемесячной величины атмосферного давления и среднемесячной variability атмосферного давления за период с 2007 по 2016 годы и за период проведения эксперимента (2010–2012 годы).

Для исследования сезонных флуктуаций геомагнитного поля были взяты значения Ap-индекса с сайта [ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old\\_indices/](ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/) [16]. Ap — ежедневный индекс геомагнитной активности, полученной как среднее число из восьми трехчасовых значений, измеряется в единицах напряженности магнитного поля нТл и характеризует variability магнитного поля Земли. Для средних широт за период 2007–2016 годов и за период 2010–2012 годов была проанализирована годовая динамика Ap-индекса.

#### *Статистическая обработка данных*

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010.

Поскольку сравниваемые группы включали небольшое количество животных при исследовании сезонной динамики вазоренальной гипертензии, были выбраны методы непараметрической статистики. Проводились сравнения исследуемых параметров у клипированных крыс с развившейся вазоренальной гипертензией осенней и весенней сезонных групп. Количество крыс с развившейся гипертензией в зимней группе было недостаточно для их корректного статистического сравнения с гипертоническими животными других сезонных групп. Также проводились сравнения исследуемых параметров у клипированных крыс без гипертензии осенней, зимней и весенней сезонных групп. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, три — с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ . Результаты измерений представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

Статистическая обработка данных по атмосферному давлению проводилась согласно «Наставлению по Глобальной системе обработки данных и прогнозирования» Всемирной метеорологической организации [15]. Результаты исследований пред-

Таблица 1

СТАТИСТИКА ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2007–2016 ГОДЫ) СРЕДНЕМЕСЯЧНОЙ ДИНАМИКИ  
АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ДЛЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Месяц	Атмосферное давление		Вариабельность геомагнитного поля (Ар индекс), нТл
	Среднемесячный уровень, мм рт. ст.	Среднемесячная вариабельность, мм рт. ст.	
Январь	759,0 ± 6,1	10,8 ± 3,5	4 (2; 7)
Февраль	760,3 ± 3,3	10,2 ± 2,6	5 (2; 8)
Март	758,8 ± 4,2	8,9 ± 2,1	6 (3; 9)
Апрель	759,2 ± 2,6	6,2 ± 1,0	6 (3; 9)
Май	760,4 ± 2,1	5,2 ± 0,9	6 (3; 9)
Июнь	758,5 ± 1,2	5,1 ± 1,8	6 (4; 9)
Июль	758,1 ± 2,6	4,2 ± 1,1	6 (4; 10)
Август	759,6 ± 2,5	4,9 ± 0,9	6 (3; 10)
Сентябрь	760,4 ± 2,8	6,6 ± 0,8	6 (3; 9)
Октябрь	761,7 ± 4,8	8,2 ± 1,2	5 (3; 9)
Ноябрь	758,3 ± 4,6	8,6 ± 2,0	4 (2; 7)
Декабрь	758,7 ± 4,0	9,0 ± 1,4	3 (2; 7)

ставлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение».

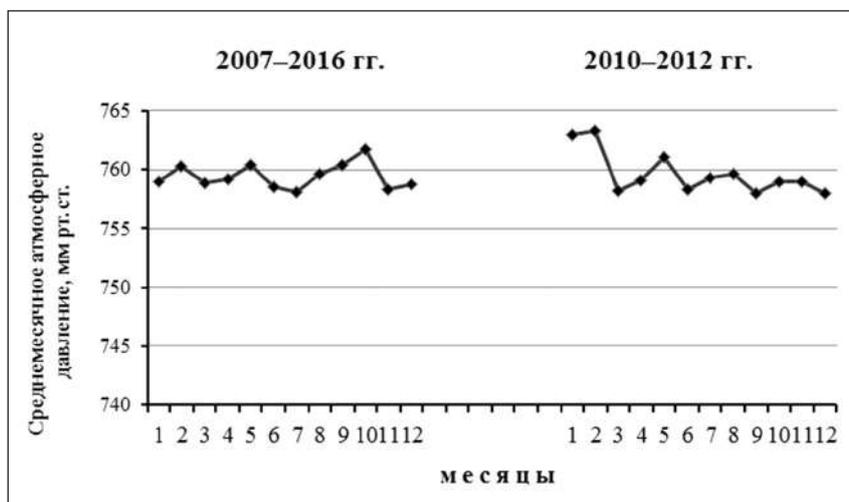
После проверки на нормальность распределения (тест Колмогорова–Смирнова) данных по значениям Ар-индексов геомагнитной активности было установлено, что для некоторых месяцев характерно ненормальное распределение Ар-индексов. Вследствие этого статистический анализ сезонной динамики геомагнитной активности проводился с использованием методов непараметрической статистики. Результаты исследований представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

### Результаты

*Анализ сезонной динамики метеорологических факторов*

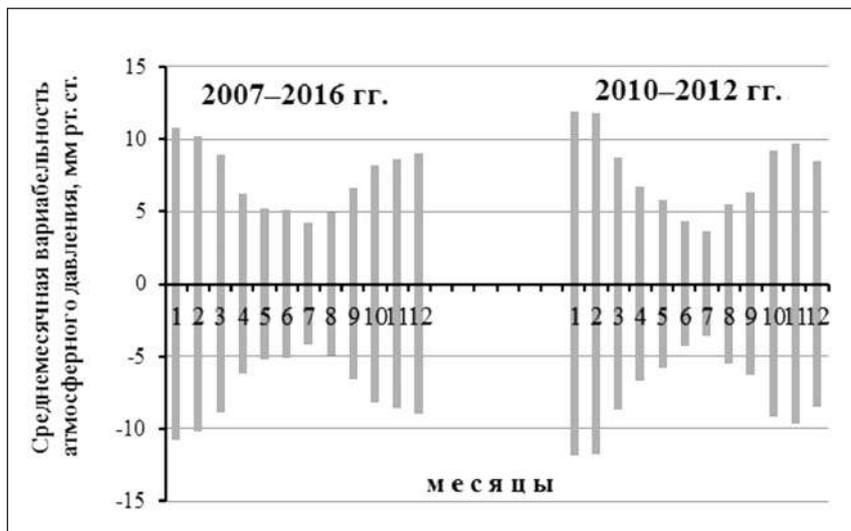
Исследование сезонных изменений атмосферного давления в Санкт-Петербурге за период 2007–2016 годов выявило, что хотя средний уровень среднемесячного атмосферного давления остается достаточно постоянным в течение всего года (758–761 мм рт. ст.), среднемесячная вариабельность атмосферного давления подвержена четким сезонным изменениям (табл. 1, рис. 1, 2). Среднемесячная вариабельность атмосферного давления уменьшается от зимы к лету и возрастает от лета

Рисунок 1. Сезонная динамика среднемесячной величины атмосферного давления в Санкт-Петербурге за 10-летний период (2007–2016 гг.) и за период проведения эксперимента (2010–2012 гг.)



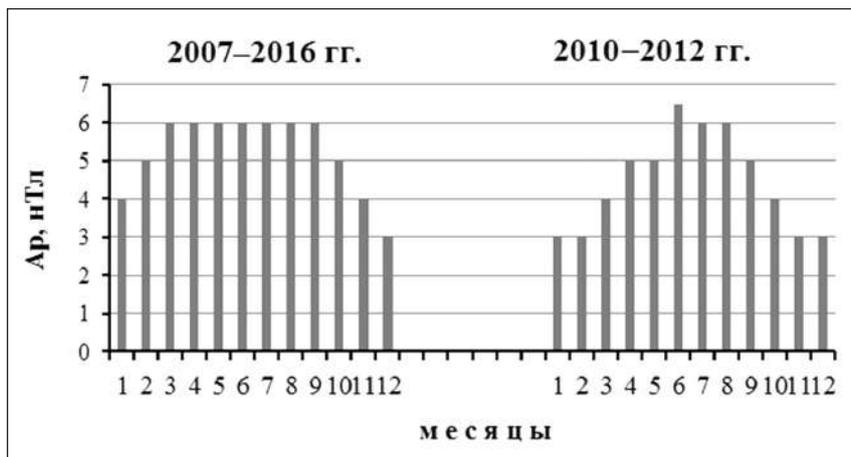
**Примечание:** Ось ординат — среднемесячная величина атмосферного давления в мм рт. ст.; ось абсцисс — месяцы (1–12 — январь–декабрь).

**Рисунок 2. Сезонная динамика среднемесячной вариабельности атмосферного давления в Санкт-Петербурге за 10-летний период (2007–2016 гг.) и за период проведения эксперимента (2010–2012 гг.)**



**Примечание:** Ось ординат — среднемесячная вариабельность атмосферного давления в мм рт. ст., ось абсцисс — месяцы (1–12 — январь-декабрь).

**Рисунок 3. Сезонная динамика геомагнитной активности для средних широт за 10-летний период (2007–2016 гг.) и за период проведения эксперимента (2010–2012 гг.)**



**Примечание:** Ось ординат — Ap-индекс геомагнитной активности в нТл; ось абсцисс — месяцы (1–12 — январь-декабрь).

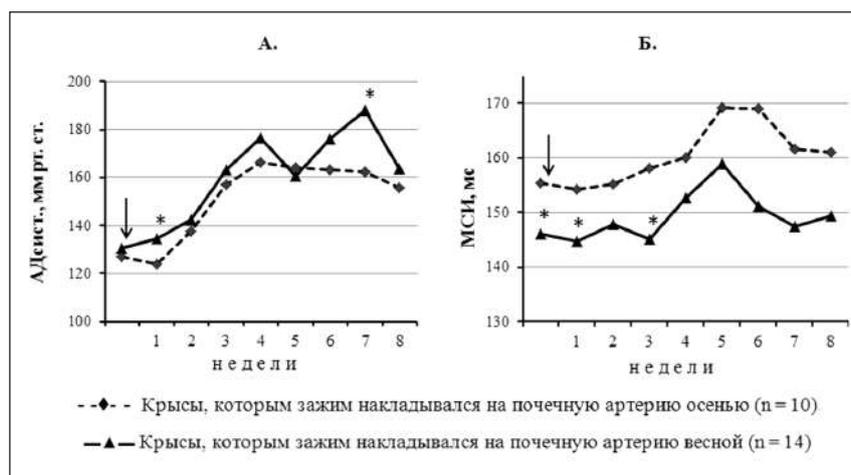
Таблица 2

**ИСХОДНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ И КОМПОНЕНТОВ СПЕКТРА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У КРЫС В РАЗНЫХ СЕЗОННЫХ ГРУППАХ**

Параметр	Осень n = 32	Зима n = 20	Весна n = 25
САД, мм рт. ст.	124,5 (119,9; 129,2)	123,4 (117,9; 133,8)	129,8 (122,8; 133,4)
МСИ, мс	151,2 (143,3; 164,3)	150,6 (142,2; 156,7)	146,8 (141,1; 152,4)
НЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	15,3 (8,8; 27,3)	24,5 (18,3; 39,2)	17,1 (10,1; 28,7)
ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	87,9 (77,2; 113,9)	97,5 (84,0; 111,5)	85,9 (74,9; 96,9)
НЧ/ВЧ	0,16 (0,11; 0,33)	0,30 (0,18; 0,41)	0,20 (0,12; 0,26)

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотный компонент вариабельности; ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде «медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)».

**Рисунок 4. Динамика артериального давления и межсистолического интервала при развитии вазоренальной гипертензии у крыс осенней и весенней групп**



**Примечание:** А — динамика артериального давления; ось ординат — систолическое артериальное давление в мм рт. ст.; Б — динамика межсистолического интервала; АД — артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; ось ординат — межсистолический интервал в мс. Ось абсцисс — недели после наложения зажима на почечную артерию (А, Б). Черная стрелка — момент наложения зажима на почечную артерию. n — количество животных в группе; \*  $p < 0,05$  — значимость различий в изменениях у крыс осенней группы относительно животных весенней группы.

к зиме. Наибольшая вариабельность атмосферного давления наблюдается в октябре-марте с максимумом в январе-феврале. В апреле вариабельность атмосферного давления резко падает. Наименьшая вариабельность наблюдается в мае-августе с годовым минимумом в июле. В период проведения экспериментов (2010–2012 годы) данная сезонная тенденция сохранялась. К тому же январь и февраль 2010–2012 годов характеризовались среднемесячным уровнем атмосферного давления выше 760 мм рт. ст.

Анализ сезонных флуктуаций геомагнитного поля для средних широт в период 2007–2016 годов показал, что сезонная периодичность для этого параметра выражена не так четко, как для атмосферного давления (табл. 1). Тем не менее в ноябре-феврале среднемесячный Ар индекс был ниже, чем летом. В период 2010–2012 годов данная сезонная тенденция сохранялась (рис. 3).

#### *Анализ исследования вазоренальной гипертензии*

По величине исходных параметров не было существенных различий между животными разных сезонных групп (табл. 2).

Отмечалась четкая связь между увеличением среднемесячной вариабельности атмосферного давления и уменьшением вероятности развития вазоренальной гипертензии. В группе крыс, у которых зажим на почечную артерию накладывался осенью, гипертензия развивалась у 31 % крыс (10 из 32 животных), зимой — у 20 % (4 из 20 крыс), весной — у 56 % (14 из 25 крыс).

В весенней группе крыс подъем САД начинался через 1–2 недели после стенозирования почечной артерии, в осенней группе — через 2–3 недели после стенозирования почечной артерии. К 7-й неделе наблюдений после наложения зажима на почечную артерию уровень САД у крыс весенней группы был незначительно выше, чем у животных осенней группы (163,6 (148,8; 196,5) и 155,6 (143,1; 176,4) мм рт. ст. соответственно,  $p > 0,05$ ) (рис. 4). Также у крыс с развившейся гипертензией весенней группы наблюдалась тенденция к укорочению МСИ по сравнению с животными осенней группы. Анализ вариабельности МСИ после клипирования почечной артерии выявил тенденцию к увеличению НЧ и НЧ/ВЧ компонентов вариабельности МСИ у крыс весенней группы по сравнению с животными осенней группы. Для НЧ/ВЧ различия были значимыми через 5–7 недель после клипирования почечной артерии (табл. 3).

Сравнительный анализ гемодинамических показателей животных, у которых после наложения зажима гипертензия не развивалась, показал, что через 8 недель после стенозирования почечной артерии крысы зимней группы имели более низкий уровень САД (110,9 (106,9; 124,3) мм рт. ст.) и большую длину МСИ (173,4 (163,4; 183,2) мс), по сравнению с животными весенней группы (САД 132,2 (124,4; 135,6) мм рт. ст., МСИ 164,3 (157,6; 167,0) мс) (рис. 5). Также после постановки зажима на почечную артерию у крыс зимней группы весь период наблюдений регистрировалось увеличение плотности НЧ и ВЧ компонентов вариабельности

МСИ по сравнению с крысами других сезонных групп (табл. 4). У крыс зимней группы изменения плотности НЧ компонента были существенными через 3, 5–8 недель после клипирования почечной артерии по сравнению с животными осенней группы и через 5 недель после клипирования по сравнению с крысами весенней группы. ВЧ компонент был значительно больше у животных зимней группы в период 1–8-й недели после клипирования почечной артерии по сравнению с крысами осенней группы; и 5–8-й недели после клипирования по сравнению с крысами весенней группы. У крыс зимней группы с нормальным уровнем АД показатель НЧ/ВЧ был выше, чем у животных осенней (5-я и 7-я недели наблюдения) и весенней (5-я неделя наблюдения) групп. В остальное время крысы разных сезонных групп существенно не отличались по величине НЧ/ВЧ (табл. 4).

### Обсуждение

Связь между сезоном и развитием различных патологических процессов описана в литературе. Так, в опытах на самках крыс линий Sprague–Dawley, содержащихся в стандартных лабораторных условиях, было показано влияние времени года на процесс канцерогенеза. Установлено, что при введении канцерогена, способствующего развитию рака молочной железы, опухоль развивается у 62% крыс весной и только у 34% осенью, несмотря на постоянный световой режим в помещении, где содержатся животные [17]. Также зависимость от сезона наблюдается при развитии заболеваний, связанных с нарушением метаболизма. Показано, что увеличение массы тела животных в рамках подготовки к зиме сопровождается целым рядом острых метаболических изменений, практически идентичных долгосрочным изменениям при сахарном диабете 2-го типа [18].

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ СПЕКТРА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОНА У КРЫС, У КОТОРЫХ НАЛОЖЕНИЕ ЗАЖИМА НА ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ ПРИВЕЛО К РАЗВИТИЮ ГИПЕРТЕНЗИИ

Компоненты спектра вариабельности МСИ	Исходная величина	Недели после постановки зажима							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Осенняя группа, n = 10									
НЧ, мс <sup>2</sup> /гц	18,5 (9,8; 21,4)	33,7 (13,8; 53,0)	27,3 (18,1; 30,4)	22,0 (14,3; 50,1)	30,3 (26,2; 47,1)	20,4 (16,3; 36,7)	30,0 (25,7; 38,2)	18,2 (12,7; 21,5)	29,3 (21,6; 32,9)
ВЧ, мс <sup>2</sup> /гц	96,2 (77,5; 119,9)	93,2 (87,8; 110,4)	93,1 (79,6; 119,3)	92,9 (79,1; 112,1)	111,8 (85,4; 141,3)	121,2 (98,4; 158,4)	127,9 (102,6; 146,9)	106,9 (87,5; 126,4)	92,8 (92,0; 161,6)
НЧ/ВЧ	0,17 (0,12; 0,27)	0,23 (0,14; 0,46)	0,22 (0,20; 0,32)	0,28 (0,15; 0,43)	0,27 (0,23; 0,34)	0,18* (0,13; 0,22)	0,29* (0,22; 0,33)	0,16* (0,12; 0,19)	0,22 (0,19; 0,39)
Весенняя группа, n = 14									
НЧ, мс <sup>2</sup> /гц	18,5 (11,6; 23,5)	30,7 (20,0; 36,2)	24,7 (14,0; 35,4)	30,9 (16,3; 49,0)	46,0 (7,9; 78,6)	40,0 (22,2; 85,8)	47,2 (39,9; 54,2)	38,9 (17,1; 69,8)	38,9 (26,5; 69,6)
ВЧ, мс <sup>2</sup> /гц	85,5 (76; 93,2)	78,7 (73,2; 96,4)	91,5 (75,1; 110,7)	85,8 (70,4; 113,8)	91,6 (68,8; 111,8)	107,8 (91,0; 126,7)	113,9 (99,1; 119,8)	111,5 (83,8; 145,3)	101,3 (81,8; 133,6)
НЧ/ВЧ	0,20 (0,15; 0,31)	0,35 (0,23; 0,39)	0,21 (0,17; 0,38)	0,40 (0,20; 0,51)	0,37 (0,14; 0,65)	0,37 (0,26; 0,69)	0,39 (0,35; 0,54)	0,48 (0,25; 0,52)	0,39 (0,29; 0,49)

Примечание: НЧ — низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе; \* —  $p < 0,05$  значимость различий осенней группы относительно весенней группы. Результаты представлены в виде «медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)».

**Рисунок 5. Динамика артериального давления и межсистолического интервала у крыс разных сезонных групп, у которых наложение зажима на почечную артерию не вызвало развития гипертензии**



**Примечание:** А — динамика артериального давления; ось ординат — систолическое артериальное давление в мм рт. ст.; Б — динамика межсистолического интервала; ось ординат — межсистолический интервал в мс. Ось абсцисс — недели после наложения зажима на почечную артерию (А, Б). Черная стрелка — момент наложения зажима на почечную артерию. n — количество животных в группе; \*  $p < 0,05$  — значимость различий в изменениях у крыс осенней и весенней групп относительно животных зимней группы.

В исследованиях *in vitro* на крысах-самцах линии Sprague–Dawley было выявлено снижение чувствительности стенки аорты к оксиду азота при уменьшении продолжительности дня, и авторы предположили, что данный факт может объяснять увеличение числа обострений сердечно-сосудистых заболеваний у людей в зимний период [19]. В клинических исследованиях было установлено, что весной риск развития гипертензии прямо пропорционален концентрации альдостерона в плазме, в другие сезоны такая взаимосвязь не отмечалась [11]. Также японские ученые наблюдали более частое развитие гипертензии при беременности у женщин, зачавших весной, по сравнению с другими сезонами [20].

Наши исследования показали, что вероятность развития вазоренальной гипертензии была больше всего весной (56%), при этом после наложения зажима на почечную артерию в этой группе крыс гипертензия развивалась быстрее по сравнению с животными осенней группы. Также соотношение НЧ/ВЧ у крыс весенней группы было больше, чем у животных осенней группы. Вероятность развития вазоренальной гипертензии осенью составила 31%. Реже всего вазоренальная гипертензия развивалась зимой (только у 20% животных). При этом у крыс зимней группы, у которых после клипирования почечной артерии гипертензия так и не развилась, отмечалось увеличение плотности низкочастотного и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма по сравнению с животными осенней и весенней групп. К тому же у этих крыс через 8 недель после постановки зажима уровень

САД был существенно ниже, а длина МСИ больше по сравнению с животными весенней группы. Таким образом, существует взаимосвязь между временем года и вероятностью развития вазоренальной гипертензии.

Установлено, что на весенне-летний период у крыс приходится пик сексуальной активности [21]. В экспериментах на самцах крыс линии Wistar в условиях естественного освещения было показано увеличение массы репродуктивных органов при длинном дне и уменьшение при коротком [22]. Сезонные флуктуации половых гормонов наблюдались и в экспериментах, проведенных в стандартных лабораторных условиях [4]. Период размножения сопровождается у самцов активацией симпатического отдела вегетативной регуляции. Усиление активности симпатической нервной системы при вазоренальной гипертензии установлено во многих исследованиях [23]. В нашей работе в весенний период вероятность развития вазоренальной гипертензии была самой большой. Кроме того, у животных весенней группы наблюдалось большее увеличение показателя НЧ/ВЧ в ответ на клипирование почечной артерии (по сравнению с животными осенней группы), что косвенно указывает на усиление симпатических влияний на работу сердца у крыс весной по сравнению с осенью. Это согласуется с литературными данными. Так, экспериментальные работы выявили повышение концентрации катехоламинов у грызунов весной [24, 25]. Также исследования, проведенные на мышках-полевках в условиях вивария при естественном освещении и комнатной тем-

Таблица 4

ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ СПЕКТРА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОНА У КРЫС, У КОТОРЫХ НАЛОЖЕНИЕ ЗАЖИМА НА ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ НЕ ВЫЗВАЛО РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ

Компоненты спектра вариабельности МСИ	Исходная величина	Недели после постановки зажима								
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Осенняя группа, n = 22										
НЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	14,7 (8,9; 32,9)	20,6 (15,9; 35,8)	20,0* (14,5; 41,3)	23,4 (15,1; 28,3)	26,1** (17,8; 40,0)	16,3** (14,1; 28,0)	22,6** (13,3; 32,9)	32,3** (23,9; 45,6)		
ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	87,3 (77,1; 103,3)	91,1** (81,5; 105,8)	95,4** (87,2; 118,0)	96,6**## (91,3; 118,3)	111,2** (94,0; 123,0)	102,3** (81,8; 130,7)	108,6** (92,8; 117,7)	111,5* (106,0; 137,2)		
НЧ/ВЧ	0,16 (0,11; 0,35)	0,22 (0,19; 0,38)	0,20 (0,14; 0,36)	0,26 (0,17; 0,32)	0,27* (0,18; 0,39)	0,19 (0,16; 0,37)	0,22** (0,15; 0,30)	0,27 (0,20; 0,40)		
Зимняя группа, n = 16										
НЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	24,5 (18,3; 39,2)	40,5 (26,3; 52,8)	55,6 (29,2; 89,0)	44,9 (21,2; 70,7)	84,5 (57,2; 102,1)	75,3 (38,4; 111,9)	59,6 (53,4; 97,9)	59,0 (46,1; 74,9)		
ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	97,8 (88,0; 111,5)	134,8 (116,7; 162,8)	137,9 (119,3; 170,0)	156,2 (131,2; 198,1)	182,7 (178,1; 208,7)	187,0 (173,8; 221,4)	168,1 (163,9; 216,8)	198,6 (161,6; 218,9)		
НЧ/ВЧ	0,26 (0,18; 0,42)	0,25 (0,19; 0,36)	0,29 (0,19; 0,51)	0,27 (0,20; 0,47)	0,38 (0,27; 0,53)	0,32 (0,26; 0,56)	0,36 (0,30; 0,47)	0,28 (0,25; 0,38)		
Весенняя группа, n = 11										
НЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	14,4 (8,1; 29,4)	30,9 (20,0; 39,0)	31,0 (16,3; 69,7)	39,1 (21,5; 69,2)	28,0** (17,8; 47,2)	28,5 (18,1; 45,2)	45,3 (31,9; 63,3)	42,9 (25,3; 64,1)		
ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	87,6 (76,3; 109,1)	117,7 (102,1; 128,0)	125,2 (95,4; 147,9)	124,7 (114,5; 157,5)	117,5** (99,8; 136,3)	129,0** (98,9; 152,4)	125,9** (116,9; 132,5)	115,6** (106,3; 139,8)		
НЧ/ВЧ	0,19 (0,12; 0,26)	0,25 (0,20; 0,30)	0,34 (0,14; 0,49)	0,28 (0,18; 0,40)	0,20* (0,17; 0,36)	0,22 (0,18; 0,29)	0,36 (0,25; 0,49)	0,39 (0,22; 0,57)		

Примечание: НЧ — низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе; \*\* — p < 0,01; \* p < 0,05 — значимость различий осенней и весенней группы относительно зимней группы; ## — p < 0,01 — значимость различий осенней группы относительно весенней группы. Результаты представлены в виде «медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)».

пературе, продемонстрировали уменьшение МСИ и усиление симпатического тонуса в весенне-летний период по сравнению с осенне-зимним [26].

Известно, что высокая вариабельность сердечного ритма — это признак эффективности вегетативных механизмов и хорошей адаптации сердечно-сосудистой системы к возмущающим влияниям. Наоборот, низкая вариабельность сердечного ритма — признак нарушения вегетативных механизмов [27]. Так, например, снижение вариабельности сердечного ритма при повреждении барорецепторного рефлекса [28] способствует развитию солечувствительной и вазоренальной гипертензии [29, 30]. В нашем исследовании зимой мы наблюдали увеличение как низкочастотного, так и высокочастотного компонентов вариабельности сердечного ритма в ответ на клипирование почечной артерии, что указывает на повышение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы в это время года. Это, вероятно, и препятствует развитию вазоренальной гипертензии зимой. Наши результаты согласуются с литературными данными. Так, исследования сезонной периодичности у самцов сибирских хомяков показали, что зимой по сравнению с весенне-летним периодом у животных были увеличены длина МСИ, а также симпатический и парасимпатический индексы автономной регуляции сердца [31]. Увеличение вариабельности сердечного ритма в зимний период также было показано в исследованиях на людях [32].

По результатам нашей работы можно сделать вывод, что активность симпатической и парасимпатической нервной системы изменяется в течение года. Это оказывает существенное влияние на развитие гипертензии при ограничении почечного кровотока.

Поскольку наши опыты проходили в стандартных лабораторных условиях, то можно исключить влияние на результаты эксперимента сезонных модуляций температуры воздуха и длины светового дня. Однако в стандартных лабораторных условиях животные не изолированы от изменений атмосферного давления и геомагнитного поля. В нашей работе мы установили, что для климата Санкт-Петербурга характерна выраженная сезонная динамика среднемесячной вариабельности атмосферного давления (с максимумом зимой и минимумом летом). В наших экспериментах мы наблюдали четкую связь между увеличением среднемесячной вариабельности атмосферного давления и уменьшением вероятности развития вазоренальной гипертензии. В месяцы с большой среднемесячной вариабельностью атмосферного давления (октябрь-февраль) вазоренальная гипертензия развивалась

реже, чем весной, когда в апреле вариабельность атмосферного давления резко падала. Мы полагаем, что, с одной стороны, в связи с четкой сезонной динамикой вариабельность атмосферного давления могла оказывать влияние на вегетативную регуляцию, синхронизируя сезонные циклы животных, содержащихся в фиксированных лабораторных условиях, а с другой стороны, большая вариабельность атмосферного давления непосредственно могла стимулировать механизмы, противодействующие повышению АД при ишемии почки.

Клинические исследования, проведенные в Ханты-Мансийском автономном округе России (г. Сургут), показали зависимость пиков обострений артериальной гипертензии осенью и весной от увеличения геомагнитного возмущения в эти сезоны [9]. Многие авторы утверждают, что геомагнитные бури являются более интенсивными и более многочисленными во время равноденствий, чем во время солнцестояний [33–36]. Данное явление объясняют ориентацией оси геомагнитного диполя относительно плоскости эклиптики в момент равноденствия [37, 38]. Проведенный нами анализ сезонных флуктуаций геомагнитного поля с использованием архивных данных Space weather prediction center [16] за 10 лет для средних широт показал, что сезонная периодичность для этого параметра выражена не так четко, как для атмосферного давления. Тем не менее в ноябре-феврале среднее значение ежедневного Ар-индекса геомагнитной активности было ниже, чем летом. Летний максимум геомагнитной активности был установлен и другими исследователями [35, 39]. Поэтому полностью исключить влияние напряженности геомагнитного поля на синхронизацию сезонных циклов животных, содержащихся в стандартных лабораторных условиях, нельзя.

### Выводы

1. Активность симпатической и парасимпатической нервной системы изменяется в течение года.
2. Вероятность развития вазоренальной гипертензии возрастает весной по сравнению с осенью и зимой. Осенью уменьшение симпатических влияний на работу сердца препятствует развитию вазоренальной гипертензии; зимой же возрастают адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, и увеличение вариабельности сердечного ритма при возмущающем воздействии противодействует развитию вазоренальной гипертензии.
3. Среднемесячная вариабельность атмосферного давления, с одной стороны, в связи с четкой сезонной динамикой, может оказывать влияние на вегетативную регуляцию, синхронизируя сезонные

циклы животных, содержащихся в фиксированных лабораторных условиях, а с другой стороны, непосредственно может влиять на механизмы, противодействующие повышению АД при ишемии почки.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Waki H, Katahira K, Polson JW, Kasparov S, Murphy D, Paton JF. Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats. *Exp Physiol*. 2006;91(1):201–13.
2. Шляхто Е. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Барорецепторный рефлекс и долговременная регуляция артериального давления. Санкт-Петербург, 2011. 160 с. [Shlyakhto EV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Baroreceptor reflex and long-term regulation of arterial pressure. St Petersburg, 2011. 160 p. In Russian].
3. Шилов И. А. Экология: Учеб. для биол. и мед. спец. вузов. Москва, 1998. 512 с. [Shilov IA. Ecology: textbook for biological and medical schools. Moscow, 1998. 512 p. In Russian].
4. Vázquez N, Díaz E, Fernández C, Jiménez V, Esquifino A, Díaz B. Seasonal variations of gonadotropins and prolactin in the laboratory rat. Role of maternal pineal gland. *Physiol Res*. 2007;56(1):79–88.
5. Bartsch H, Mecke D, Probst H, Küpper H, Seebald E, Salewski L et al. Search for seasonal rhythmicity of pineal melatonin production in rats under constant laboratory conditions: spectral chronobiological analysis, and relation to solar and geomagnetic variables. *Chronobiol Int*. 2012;29(8):1048–61.
6. Stergiou GS, Myrsilidi A, Kollias A, Destounis A, Roussias L, Kalogeropoulos P. Seasonal variation in meteorological parameters and office, ambulatory and home blood pressure: predicting factors and clinical implications. *Hypertens Res*. 2015;38(12):869–75.
7. Youn JC, Rim SJ, Park S, Ko YG, Kang SM, Choi D et al. Arterial stiffness is related to augmented seasonal variation of blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2007;16(6):375–80.
8. Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure. *Am J Geriatr Cardiol*. 2004;13(5):267–72.
9. Карпин В. А., Шувалова О. И., Гудков А. Б. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера. *Экология человека*. 2011;10:48–52. [Karpin VA, Shuvalov OI, Gudkov AB. Essential hypertension course in ecological conditions of urban north. *Ekologiya Cheloveka = Human Ecology*. 2011;10:48–52. In Russian].
10. Jehn M, Appel LJ, Sacks FM, Miller ER 3rd; DASH Collaborative Research Group. The effect of ambient temperature and barometric pressure on ambulatory blood pressure variability. *Am J Hypertens*. 2002;15(11):941–5.
11. Hermida-Dominguez RC, Halberg F. Assessment of the risk of mesor-hypertension. *Chronobiologia*. 1984;11(3):249–62.
12. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
13. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest*. 1987;80(2):443–457.
14. Gismeteo. <https://www.gismeteo.ru/diary/>
15. Всемирная Метеорологическая организация. Наставление по Глобальной системе обработки данных и прогнозирования. Том 1-Глобальные аспекты. Женева. 2010. III.4–1 с. [World Meteorological Organization. Manual on the global data-processing and forecasting system. Volume 1-global aspects. Geneva. 2010. III. 4–1 p. In Russian].
16. Space weather prediction center. <http://www.swpc.noaa.gov/Observation>. Planetary K-index. Data. SWPC also maintains tables of geomagnetic indices, including the Planetary K-index, back to 1994. [ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old\\_indices/](ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/)
17. Loscher W, Mevissen M, Häussler M. Seasonal influence on 7, 12-dimethylbenz (a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in Sprague-Dawley rats under controlled laboratory conditions. *Pharmacol Toxicol*. 1997;81(6):265–270.
18. Scott EM, Grant PJ. Neel revisited: the adipocyte, seasonality and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(7):1462–6.
19. Nahavandi A, Khamse S, Shafeeie M, Mahmoudian M. Aortic responsiveness to nitric oxide is affected by seasonal variation. *Pathophysiology*. 2006;13(2):67–9.
20. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Sato S, Minakami H. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):926–31.
21. Lee TM, McClintock MK. Female rats in a laboratory display seasonal variation in fecundity. *J Reprod Fertil*. 1986;77(1):51–9.
22. Vaněček J, Illnerová H. Effect of photoperiod on the growth of reproductive organs and on pineal N-acetyltransferase rhythm in male rats treated neonatally with testosterone propionate. *Biol Reprod*. 1982;27(3):517.
23. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int*. 1986;30(3):437–52.
24. Путинцева Т. Г., Турпаев Т. М., Селиванова Г. П. Сезонные изменения содержания ацетилхолина и норадреналина и чувствительность к этим веществам гладкой мускулатуры тонкой кишки крысы. *Физиол. журн. СССР*. 1983;69(9):1227–1230. [Putintseva TG, Turpaev TM, Selivanova GP. Seasonal changes in the acetylcholine and noradrenaline content and the sensitivity to these substances in the smooth musculature of the small intestine in the rat. *Fiziol Zh SSSR Im IM Sechenova*. 1983;69(9):1227–30. In Russian].
25. Rodriguez H, Filippa VP, Penissi A, Fogal T, Domínguez S, Piezzi RS et al. Seasonal changes in the activity of the adrenal medulla of *Viscacha* (*Lagostomus maximus maximus*). *Anat Rec (Hoboken)*. 2013;296(7):1089–95.
26. Агулова Л. П., Ростов А. П., Сучкова Н. Г., Созонова А. А., Москвитина Н. С. Сезонная динамика вариаций сердечного ритма у трех видов мышевидных грызунов. *Экология*. 2014;2:131–139. [Agulova LP, Rostov AP, Suchkova NG, Sozonova AA, Moscvitina NS. Seasonal dynamics of the heart rate variation in three species of mouse rodents. *Ekologiya = Ecology*. 2014;2:131–139. In Russian].
27. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205–17.
28. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Omboni S, Ferrari AU, Ramirez AJ et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol*. 1991;261(2):1811–1818.
29. Tyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of renovascular hypertension. *PLoS One*. 2013;8(6): e64788.
30. Weinstock M, Gorodetsky E, Kalman R. Renal denervation prevents sodium retention and hypertension in salt-sensitive rabbits with genetic baroreflex impairment. *Clin Sci*. 1996;90(4):287–93.
31. Weil ZM, Norman GJ, DeVries AC, Berntson GG, Nelson RJ. Photoperiod alters autonomic regulation of the heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(11):4525–30.

32. Кайсина И. Г., Сизова Е. Н., Циркин В. И., Трухина С. И. Влияние сезона года на вариабельность сердечного ритма у 11–13-летних девочек. Вятский мед. вестник. 2003;3:69–75. [Kaisina IG, Sizova EN, Tsyarkin VI, Trukhnina SI. Seasonal changes in heart rate variability in 11-to 13-year-old girls. Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik = Vyatka Medical Bulletin. 2003;3:69–75. In Russian].

33. Currie RG. The geomagnetic spectrum: 40 days to 5.5 years. *J Geophys Res.* 1966;71:4579–4598.

34. Russell CT, McPherron RL. Semiannual variation of geomagnetic activity. *J Geophys Res.* 1973;78:92–108.

35. Clua de Gonzalez A, Silbergleit VM, Gonzalez WD, Tsurutani BT. Annual variation of geomagnetic activity. *J Atmos Sol Terr Phys.* 2001;63(4):367–374.

36. Patowary R, Singh SB, Bhuyan K. A study of seasonal variation of geomagnetic activity. *Res J Phy and Appl Sci.* 2013;2(1):001–011.

37. McIntosh DH. On the annual variation of magnetic disturbance. *Phil Trans Roy Soc London Ser.* 1959;251(1001):525–552.

38. Boller BR, Stolov R. Semiannual variation of geomagnetic activity. *J Geophys Res.* 1970;75(1):92–108.

39. Руднева Н. М., Гинзбург Е. А., Дремухина Л. А., Нусинов А. А. Оценки сезонных вариаций магнитной активности. Гелиогеофизические исследования. 2015;13:97–105. [Rudneva NM, Ginzburg EA, Dremukhina LA, Nusinov AA. Concerning the seasonal dependence of geomagnetic activity. *Geliogeofizicheskiye issledovaniya = Heliogeophysical Research.* 2015;13:97–105. In Russian].

#### Информация об авторах

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

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

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

#### Author information

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Head, Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department for Pharmacology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Professor, Department for Pharmacology, St Petersburg State University.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1-092.9

## Влияние повышенного потребления NaCl на уровень обмена белков NAP-22 и MARCKS — мажорных субстратов протеинкиназы С — в почках крыс со спонтанной гипертензией

Н. З. Ключева<sup>1</sup>, Е. Д. Руденко<sup>1</sup>, А. С. Альдекеева<sup>1,2</sup>,  
А. Ю. Плеханов<sup>3</sup>, Н. А. Корнева<sup>2</sup>, Е. И. Петрова<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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: natkloveva@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
31.03.17 и принята к печати 23.06.17.

### Резюме

**Цель исследования** — изучить изменения уровня экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) белков NAP-22 и содержание этого белка, а также белка MARCKS в цитозоле клеток тканей почек крыс со спонтанной гипертензией после действия длительной солевой нагрузки (одного из диетарных факторов патогенеза артериальной гипертензии). **Материалы и методы.** В работе использовали самцов крыс линий SHR и WKY, часть которых получала в качестве питьевой воды однопроцентный раствор NaCl в течение 10 дней. Уровень мРНК NAP-22 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, а содержание белков NAP-22 и MARCKS — методом «дот» — иммуноблоттинга или электрофореза с последующим иммуноблоттингом. **Результаты.** В почках крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR), контрольной группы, уровень экспрессии мРНК NAP-22 был выше, чем у крыс линии WKY соответствующей группы. Повышенное потребление NaCl существенно снижало уровень экспрессии мРНК NAP-22 у крыс обеих линий, причем у гипертензивных животных этот показатель все равно оставался выше, чем у нормотензивных крыс. Содержание белка NAP-22 в почках также снижалось при действии солевой нагрузки. Сходным образом изменялось и содержание в почечной ткани белка MARCKS. **Выводы.** В отличие от эффектов, вызываемых длительным дефицитом экзогенного кальция, в почках солевая нагрузка приводит к снижению как экспрессии мРНК, так и содержания белков — мажорных субстратов протеинкиназы С (NAP-22 и MARCKS). Это может свидетельствовать об изменении функционирования протеинкиназы С при повышенном потреблении NaCl в почках.

**Ключевые слова:** спонтанная гипертензия, почки, солевая нагрузка, белок NAP-22, белок MARCKS, крысы линий SHR, WKY

Для цитирования: Ключева Н. З., Руденко Е. Д., Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю., Корнева Н. А., Петрова Е. И. Влияние повышенного потребления NaCl на уровень обмена белков NAP-22 и MARCKS — мажорных субстратов протеинкиназы-С — в почках крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):574–580. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-574-580

## The impact of high salt consumption on the renal metabolism of NAP-22 and MARCKS, major protein kinase C substrates, in spontaneously hypertensive rats

N. Z. Klyueva<sup>1</sup>, E. D. Rudenko<sup>1</sup>, A. S. Aldekeeva<sup>1,2</sup>,  
A. Y. Plekhanov<sup>3</sup>, N. A. Korneva<sup>2</sup>, E. I. Petrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Institute for Analytical Instrumentation,  
St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina, Russia

Corresponding author:

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

Received 31 March 2017;  
accepted 23 June 2017.

### Abstract

**Objective.** To investigate changes in NAP-22 messenger RNA (mRNA) expression level and the level of NAP-22 protein, as well as the level of MARCKS protein in kidney cells cytosole in spontaneously hypertensive rats after long-term high salt consumption which is a dietary factor of arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We evaluated SHR and WKY male rats before and after 10-day consumption of 1% NaCl instead of drinking water. NAP-22 mRNA level was estimated using real time polymerase chain reaction (PCR), and the content of NAP-22 and MARCKS proteins was evaluated by dot immunoblotting or electrophoresis with subsequent immunoblotting. **Results.** In spontaneously hypertensive rats, the renal level of NAP-22 mRNA expression was significantly increased as compared with WKY group. High NaCl consumption definitely diminished NAP-22 mRNA expression in the both rat lines, however, its level was still higher in hypertensive rats than in normotensive rats. The NAP-22 protein level decreased, too. Similar changes were observed in the level of MARCKS protein in renal tissue. **Conclusions.** Unlike the long-term exogenous calcium deficiency, the salt load leads to the decrease of both RNA expression and the content in major protein kinase C (PK C) substrate proteins (NAP-22 and MARCKS). This indicates a potential change in the functioning of renal PK C system with an increased consumption of NaCl.

**Key words:** spontaneous hypertension, kidney, salt charge, NAP-22, MARCKS, SHR and WKY rat lines

*For citation: Klyueva NZ, Rudenko ED, Aldekeeva AS, Plekhanov AY, Korneva NA, Petrova EI. The impact of high salt consumption on the renal metabolism of NAP-22 and MARCKS, major protein kinase C substrates, in spontaneously hypertensive rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):574–580. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-574-580*

### Введение

Ранее мы показали, что избыточное потребление NaCl (далее солевая нагрузка) изменяет метаболизм белка — мажорного субстрата протеинкиназы C (ПКС) NAP-22 (neuronal axonal membrane protein) в гиппокампе и теменной коре у крыс со спонтанной гипертензией (крысы линии SHR). На фоне генетически детерминированных нарушений метаболизма кальция в клетке [1] солевая нагрузка у крыс SHR снижает уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) этого

белка — как в структурах гиппокампа, так и в структурах теменной коры [2].

Солевая нагрузка в первую очередь воздействует на структуры почек, поэтому при артериальной гипертензии (АГ) именно почки являются основной мишенью действия этого фактора, и особый интерес представляют молекулярные процессы, происходящие в клетках почечной ткани.

Большая часть таких исследований проведена на крысах линии DALH (salt-sensitive и salt-resistant), у которых при повышенном поступлении

NaCl в организм наблюдается ретенция  $\text{Na}^+$ , связанная с дефектами его выведения при повышении его концентрации в межклеточной жидкости. Согласно теории Гайтона, одновременно с этим наблюдается задержка воды, приводящая к увеличению объема жидкости в организме и, как следствие, увеличению объема циркулирующей крови.

Во-первых, при этом наблюдается нарушение транспорта NaCl в отдельных сегментах нефронов, а именно усиление транспорта хлорида в толстом восходящем участке петли Генле [3]. Во-вторых, при солевой нагрузке патологически возрастает уровень экспрессии мРНК некоторых субъединиц Na каналов в эпителии почек у соль-чувствительных крыс линии Dahl [4], что обеспечивает повышенную реабсорбцию Na, несмотря на снижение уровня альдостерона, как в плазме, так и непосредственно в почках [5].

Можно полагать, что столь глубокие нарушения клеточного метаболизма могут затрагивать и функционирование кальцийзависимых каскадов передачи внутриклеточного сигнала в почках. Это подтверждается тем, что развитие АГ при солевой нагрузке частично предотвращается кальциевыми блокаторами [6]. Мы предположили, что у крыс линии SHR, имеющих генетически детерминированные нарушения обмена  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке, при повышенной солевой нагрузке в почках могут наблюдаться изменения метаболизма белков — мажорных субстратов ПКК, которые мы не наблюдали ранее в структурах центральной нервной системы. Поэтому мы исследовали метаболизм белков NAP-22, а также MARCKS (Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) — основных субстратов ПКК — в почках крыс линии SHR и линии WKY (в качестве нормотензивного контроля) под действием солевой нагрузки.

### Методики

Для эксперимента использовалось 20 взрослых самцов крыс линии SHR и 20 взрослых самцов крыс линии WKY массой  $280,7 \pm 9,5$  г в возрасте 90 дней. Крысы каждой линии были поделены на 2 группы, по 10 животных каждая. Животные контрольной группы в каждой линии получали в качестве питьевой воды обычную воду. Животные опытной группы в каждой линии получали в качестве питьевой воды однопроцентный раствор NaCl в течение 10 дней, что моделировало солевую нагрузку. Все животные содержались в клетках со свободным доступом к корму и воде в условиях 12-часового светового дня. Содержание кальция, магния и поваренной соли в корме соответствовало рекомендованной суточной норме. Для оценки эффектов

солевой нагрузки сравнивались биологические материалы, полученные в контрольных и опытных группах каждой линии.

Артериальное давление (АД) регистрировалось 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 последних измерений.

По окончании эксперимента животные всех четырех групп были декапитированы под легким эфирным наркозом с последующим забором ткани почек. Все исследования были проведены в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными, и с разрешения комиссии по биоэтике ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» РАН.

Уровень экспрессии мРНК NAP-22 определяли в пробах почечной ткани крыс обеих групп каждой линии, отпрепарированные на льду фрагменты которой использовались для выделения тотальной мРНК (с помощью набора Quick-RNA™ MiniPrep Kit (Zymo Research). Обратная транскрипция осуществлялась с помощью комплекта реагентов «OT-1» (ЗАО «Синтол»). Все операции по термостатированию и проведению полимеразноцепной реакции (ПЦР) в реальном времени проводились в амплификаторе АНК-32 (Институт аналитического приборостроения РАН). Использовались стандартные последовательности праймеров к NAP-22 и флуоресцентные зонды (ЗАО «Синтол»). В качестве контроля рассматривали экспрессию мРНК.

Для определения содержания белков NAP-22 и MARCKS белки из образцов почечной ткани (около 30 мг) экстрагировали раствором, содержащим однопроцентный тритон X-100 (1 мл). Для определения MARCKS методом «дот»-иммуоблоттинга полученные экстракты непосредственно наносили на нитроцеллюлозную мембрану в точку по 1 мкл, после чего содержание MARCKS выявляли при помощи иммунохимической процедуры, как описано ниже.

Для выявления NAP-22 методом электрофореза с последующим иммуоблоттингом тритоновые экстракты, полученные, как описано выше, фракционировали трихлоруксусной кислотой 1–10%, осадки промывали спиртом, затем ацетоном. Полученные препараты, обогащенные NAP-22, наносили на старт гель-электрофореза с додецилсульфатом натрия. По завершении электрофореза белки из геля

электрофоретически переносили на поливинилидендифторидную мембрану.

Для осуществления иммунохимической процедуры избыточную сорбционную емкость нитроцеллюлозной или поливинилидендифторидной мембраны с сорбированными белками исчерпывали вымачиванием в молоке (в течение 1 часа), после чего мембрану выдерживали в растворе поликлональных кроличьих антител, полученных нами против электрофоретически чистых NAP-22 или MARCKS 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 физиологическим трис-буферным раствором (3 × 10 минут). Пероксидазную активность на мембране выявляли способом усиленной хемилюминесценции.

Сравнительная оценка содержания белка осуществлялась посредством анализа данных иммуноблоттинга, оцифрованных с помощью программы ScanDens, свободно распространяемого программного обеспечения.

#### Статистическая обработка

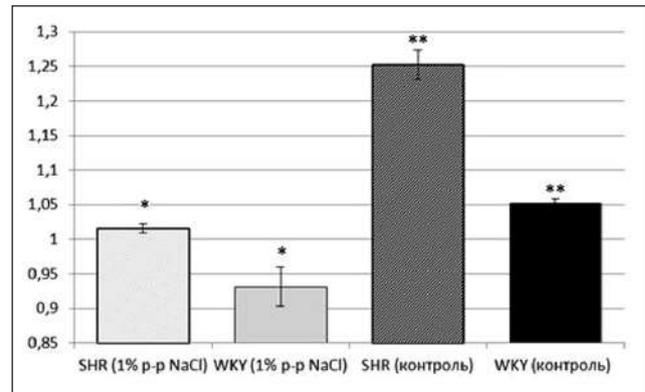
Разницу в экспрессии мРНК NAP-22 и в содержании белков NAP-22 и MARCKS оценивали по методу Вилкоксона–Манна–Уитни с использованием стандартного программного обеспечения. Значимыми считали различия, вероятность которых превосходила 95% (в минимальном случае  $n = 7$ ,  $U = 0$ ). Для усреднения параметрических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

#### Результаты

Как было показано нами в предыдущих исследованиях [2], крысы линии SHR отличались повышенным уровнем системного АД ( $188 \pm 3$  и  $188 \pm 8$  мм рт. ст. до эксперимента и после его окончания соответственно), в то время как у крыс WKY исходные данные составляли  $127 \pm 6$  мм рт. ст., а после эксперимента —  $156 \pm 8$  мм рт. ст., то есть диета с повышенным содержанием NaCl вызывала умеренную гипертензию у нормотензивных крыс ( $p = 0,05$ ). В контрольных группах животные не получали солевой нагрузки, и уровень их АД существенно не менялся.

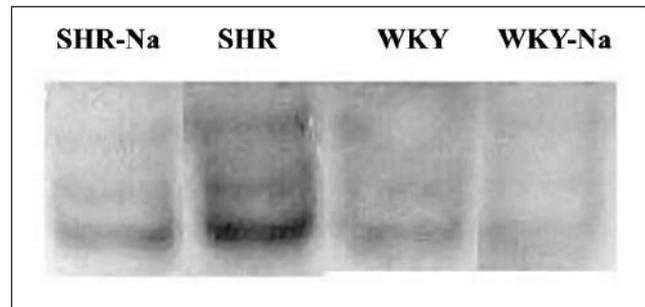
Полученные экспериментальные данные представлены на рисунках 1 и 2. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 в клетках почечной ткани контрольной и экспериментальной групп животных каждой линии представлен на рисунке 1. У крыс обеих линий повышенное потребление NaCl (в экспери-

**Рисунок 1. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 (в относительных единицах) в клетках ткани почек крыс линии SHR и WKY в контрольной и опытной группах животных**



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

**Рисунок 2. Содержание NAP-22 в клетках ткани почек крыс линий WKY и SHR**

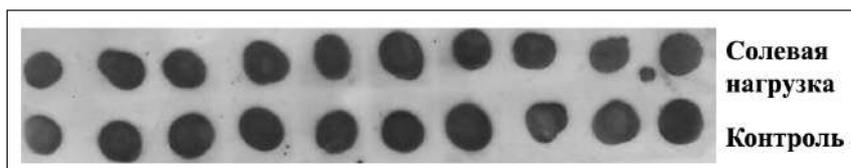


**Примечание:** представлены данные электрофореза с последующим иммуноблоттингом.

ментальных группах) значительно снижает уровень экспрессии.

На рисунке 2 представлены данные, иллюстрирующие уровень содержания белка NAP-22 в пробе ткани почек у крыс линий SHR и WKY в контрольной группе и в группе с повышенным потреблением NaCl, полученные методом электрофореза (типичная для наших исследований иммунореплика электрофоретического геля после разделения почечных экстрактов, полученная с помощью антител против NAP-22). По данным денситометрии, за 100 процентов был принят показатель, соответствующий содержанию NAP-22 в почках крыс линии SHR в контрольной группе. В опытной группе при повышенном потреблении NaCl этот показатель снижался до 60%. У крыс контрольной группы линии WKY содержание NAP-22 было ниже (60%), чем у крыс SHR контрольной группы, а повышенное потребление NaCl снижало его до 30% от максимального.

**Рисунок 3.** «Дот»-блоттинг белковых экстрактов из почек крыс линии SHR с антителами против MARCKS



**Примечание:** пробы верхнего ряда получены из почек крыс, подвергнутых солевой нагрузке; пробы нижнего ряда представляют контрольную группу (без солевой нагрузки).

Так как считается, что при воспалительных процессах и апоптозе в клетках изменяется обмен еще одного белка — мажорного субстрата ПКС (MARCKS), мы провели предварительные исследования содержания этого белка в клетках ткани почек в условиях солевой нагрузки. На рисунке 3 представлены соответствующие данные по «дот»-иммуноблоттингу белковых экстрактов почек крыс с антителами против белка MARCKS.

Из рисунка 3 видно, что интенсивность реакции в «дотах» верхнего ряда, как правило, несколько слабее, чем в нижнем ряду (например, при попарном сравнении). При оцифровке эта разница становится более очевидной. Поэтому на рисунке 4 мы приводим диаграмму численных значений интенсивностей соответствующей иммунореакции, сгруппированных по методу Вилкоксона–Манна–Уитни в соответствии с возрастанием интенсивности.

Из диаграммы видно, что представленные на ней данные измерений распадаются на две группы. При этом у животных, находившихся в условиях солевой нагрузки (темные столбцы), содержание белка MARCKS оказалось существенно ниже ( $n = 20$ ,  $U = 22$ ,  $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе. Проверка значимости обнаруженных различий

осуществлялась в соответствии с U-критерием Манна–Уитни.

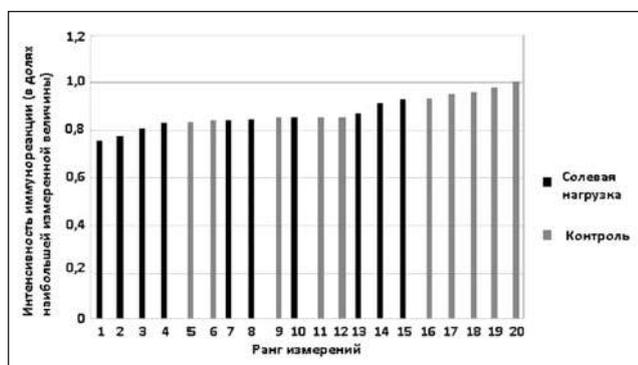
### Обсуждение

У крыс контрольной группы (линии WKY) солевая нагрузка вызывала значимый подъем АД, в то время как у крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR) такой подъем отсутствовал. Реакция АД на солевую нагрузку у соль-чувствительных крыс линии DALH отличается от наблюдаемого нами ответа у крыс линии SHR. По-видимому, у последних механизмы повышения давления, вносящие основной вклад в реакцию крыс DALH, такие как повышенный уровень симпатической нервной активности, изменение активности функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, изменение функционирования систем  $Na^+/K^+$ -АТФаз в почках [6], у крыс линии SHR уже максимально задействованы и без воздействия солевой нагрузки [1, 7–9].

При отсутствии изменений системного давления особый интерес в отношении диагностики приобретают изменения, происходящие на клеточном и молекулярном уровне. И в первую очередь изменения обмена белков — мажорных субстратов ПКС. Как и в нейронах некоторых отделов головного мозга, исходно в клетках почечной ткани у крыс со спонтанной гипертензией уровень экспрессии мРНК NAP-22 без предъявления солевой нагрузки был выше, чем у крыс линии WKY, что может объясняться соответствующим различием в уровне активации ПКС и содержании внутриклеточного кальция. Солевая нагрузка вызывала существенное снижение этого показателя у крыс обеих линий.

У соль-чувствительных крыс линии DALH, возможно, как и у крыс линии SHR, имеется дефект регуляции активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы в толстом восходящем колене петли Генле из-за повреждения почечных D1-подобных рецепторов, что приводит к невозможности снижения активности этих АТФаз при действии солевой нагрузки [9, 10]. Поскольку в этих условиях наблюдается повышенный пассивный вход ионов  $Na^+$  в клетки почечного эпителия

**Рисунок 4.** Диаграмма численных значений интенсивностей иммунореакции, сгруппированных по Вилкоксона–Манну–Уитни



**Примечание:** темные столбцы соответствуют группе, подвергнутой солевой нагрузке; светлые столбцы соответствуют контрольной группе (без солевой нагрузки). Ось абсцисс: ранг наблюдения. Ось ординат: интенсивность иммунореакции (в долях наибольшей измеренной величины).

и высокая активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -транспортеров (АТ-Фаз), можно предположить, что такие изменения обмена  $\text{Na}^+$  в клетках почечного эпителия влияют и на  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые каскады передачи внутриклеточного сигнала.

Это может свидетельствовать о заметном снижении активности ПКС у крыс линии SHR по сравнению с нормотензивным контролем, так как в отсутствие солевой нагрузки у крыс линии SHR она была выше, чем у крыс линии WKY [2]. Это подтверждается воздействием солевой нагрузки в почках не только на NAP-22, но и на MARCKS. И в том, и в другом случае у крыс линии SHR наблюдалось значительное снижение как содержания соответствующего белка в цитозоле, так и уменьшение экспрессии мРНК (рис. 2, 3, 4). Такие изменения активности ПКС подтверждаются результатами других авторов. Так, известно, что солевая нагрузка снижает уровень содержания в цитозоле растворимой внутриклеточной гуанилат-циклазы (также важнейший объект воздействия ПКС) [11, 12]. Таким образом, у крыс со спонтанной гипертензией при сочетании перегрузки клеток почек натрием в условиях солевой нагрузки и измененного функционирования  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых каскадов передачи внутриклеточного сигнала наблюдаются дополнительные изменения на клеточном и молекулярном уровне, отягощающие протекание кальцийзависимой АГ.

Как и в случае долговременного дефицита экзогенного кальция при действии солевой нагрузки, у крыс линии SHR отсутствовало значимое повышение уровня АД. Этим они отличаются от солечувствительных крыс линии DALH, что означает невозможность дальнейшего повышения АД из-за максимального вовлечения в этот процесс всех рассмотренных нами механизмов в условиях генетически детерминированных нарушений обмена кальция в клетке. Даже такие умеренные воздействия солевой нагрузки на крыс линии SHR, которые применялись в нашем исследовании, несмотря на отсутствие реакции со стороны АД, вызывали неблагоприятные изменения внутриклеточных механизмов, в частности в кальцийзависимых каскадах передачи внутриклеточного сигнала. Это позволяет предположить, что при генетически детерминированных нарушениях обмена кальция в клетке дальнейший рост уровня солевой нагрузки может вызывать еще более тяжелые последствия, в первую очередь для функционирования клеток ткани почек. Это обстоятельство необходимо учитывать при рассмотрении патогенеза кальцийзависимых форм АГ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Чурина С. К., Клюева 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. 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. In Russian].
2. Клюева 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-С — в гиппокампе и теменной коре крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):325–331 [Klyueva NZ, Rudenko ED, Aldekeeva AS, Plekhanov AY, Chernyshev YI, Antonova OS. Salt charge influence on the metabolism of NAP-22, a major protein kinase-C substrate, in hippocampus and parietal cortex of spontaneously hypertensive rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):325–331. In Russian].
3. Kirchner KA. Greater loop chloride uptake contributes to blunted pressure natriuresis in Dahl salt sensitive rats. J Am Soc Nephrol. 1990;1(2):180–186.
4. Aoi W, Niisato N, Sawabe Y, Miyazaki H, Tokuda S, Nishio K et al. Abnormal expression of ENaC and SGK1 mRNA induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. Cell Biology Intern. 2007;31(10):1288–1291.
5. Kakizoe Y, Kitamura K, Ko T, Wakida N, Maekawa A, Miyoshi T et al. Aberrant ENaC activation in Dahl salt-sensitive rats. J Hypertens. 2009;27(8):1679–1689.
6. Zicha J, Dobesova Z, Vokurkova M, Rauchova H, Hojna S, Kadlecova M et al. Age-dependent salt hypertension in Dahl rats: fifty years of research. Physiol Res. 2012;61(Suppl. 1):35–87.
7. Beach RE, Dubose TD. Adrenergic regulation of ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ )-ATPase activity in proximal tubules of spontaneously hypertensive rats. Kidney Int. 1990;38(3):402–408.
8. Baumann M, Megens R, Bartholome R, Dolff S, Van Zandvoort MA, Smits JF et al. Prehypertensive renin-angiotensin-aldosterone system blockade in spontaneously hypertensive rats ameliorates the loss of long-term vascular function. Hypertens Res. 2007;30(9):853–861.
9. Jaitovich A, Bertorello AM. Salt,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase and hypertension. Life Sci. 2010;86(3):73–78.
10. Zeng C, Sanada H, Watanabe H, Eisner GM, Felder RA, Jose PA. Functional genomics of the dopaminergic system in hypertension. Physiol Genom. 2004;19(3):233–246.
11. Potter LR, Hunter T. Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation. J Biol Chem. 2001;276(9):6057–6060.
12. Kagota S, Tamashiro A, Yamaguchi Y, Sugiura R, Kuno T, Nakamura K et al. Downregulation of vascular soluble guanylate cyclase induced by high salt intake in spontaneously hypertensive rats. Br J Pharmacol. 2001;134(4):737–744.

### Информация об авторах

Клюева Наталия Зиновьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая группой экспериментальной кардиологии ФБГУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Руденко Егор Дмитриевич — младший научный сотрудник группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Альдекеева Анна Сергеевна — младший научный сотрудник группы экспериментальной 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»;

Корнева Наталья Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории методов и приборов иммунного и генетического анализа ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН;

Петрова Елена Ивановна — заведующая отделом экспериментального животноводства ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН.

#### **Author information**

Natalya Z. Klyueva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology;

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

Anna S. Aldekeeva, Junior Researcher, Experimental Cardiology Group, 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;

Natalya A. Korneva, Junior Researcher, Laboratory of Methods and Instruments for Genetic and Immunoassay Analysis, Institute for Analytical Instrumentation;

Elena I. Petrova, Head, Experimental Animals Breeding Unit, Pavlov Institute of Physiology.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331:612.821

## Корреляции артериального давления и одновалентных катионов плазмы крови и их выведения почками у больных гипертонической болезнью при психоэмоциональной нагрузке

Н. А. Кручинина<sup>1</sup>, И. Е. Ганелина<sup>2</sup>,

А. А. Панов<sup>2</sup>, Е. Е. Порошин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медико-санитарная часть № 50 федерального государственного унитарного предприятия «Центральный научно-исследовательский институт имени академика А. Н. Крылова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова» Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное унитарное предприятие «Всероссийский научно-исследовательский геологический институт имени А. П. Карпинского», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кручинина Наталья Алексеевна,  
МСЧ № 50 ФГУП ЦНИИ  
им. акад. А. Н. Крылова,  
Московское ш., д. 44,  
Санкт-Петербург, Россия, 196158.  
E-mail: Kruchinina.nataly@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
31.08.16 и принята к печати 08.11.16.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучение влияния психоэмоциональной нагрузки (ПЭН) на корреляции между артериальным давлением (АД) и  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  плазмы крови и их выведением почками у больных артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** 18 мужчинам с нормальным АД (НАД) и 20 мужчинам с АГ II стадии (средний возраст в обеих группах  $57 \pm 3$  года) проводилась ПЭН, на которую все испытуемые отвечали подъемом АД, увеличением диуреза, натрийуреза, выведением почками ионов  $\text{K}^+$ , очищением от  $\text{Na}^+-\text{C}_{\text{Na}^+}$ . Определяли:  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  на пламенном фотометре Флафо-40 (Германия), активность ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  плазмы крови — потенциометрическим методом, миниатюрными ионселективными электродами ИСЭ-М-К и ИСЭ-М-Na. **Результаты.** При воздействии ПЭН не выявлено корреляции АД ни с  $\text{Na}^+$  плазмы крови, ни с выведением  $\text{Na}^+$  почками, ни у лиц с НАД, ни у больных АГ. У нормотензивных лиц АД отрицательно коррелировало только с выведением  $\text{K}^+$  почками: чем выше систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) во все стадии эксперимента (5 связей:  $-0,57, -0,52, -0,64, -0,56, -0,54$ ), тем ниже было выведение почками калия после ПЭН. У лиц с НАД не было корреляций между АД и  $\text{K}^+$  плазмы крови. У больных АГ связи между АД и выведением почками  $\text{K}^+$  отсутствовали, но выявлены отрицательные связи между АД (особенно с САД) и  $\text{K}^+$  плазмы крови. При этом у больных АГ, чем выше САД исходно и при воздействии ПЭН ( $-0,42, -0,51$ ), тем ниже исходная концентрация калия плазмы крови. Чем выше САД во все три стадии эксперимента, тем ниже активный калий исходно и при нагрузке (5 связей:  $-0,52, -0,45, -0,46, -0,53, -0,48$ ). Чем выше САД и ДАД во время ПЭН и после нее, тем ниже коэффициент активности калия во время ПЭН (4 связи:  $-0,58, -0,47, -0,58, -0,45$ ). **Выводы.** 1. При воздействии ПЭН корреляции между АД и  $\text{Na}^+$  плазмы крови и выведением  $\text{Na}^+$  почками отсутствуют, как у лиц с НАД, так и у больных АГ. 2. При воздействии ПЭН у лиц с НАД повышение АД коррелирует с уменьшением выведения  $\text{K}^+$  почками, а у лиц с АГ коррелирует с уменьшением содержания  $\text{K}^+$

плазмы крови, активным калием и его коэффициентом активности. 3. Ионы калия играют значительную роль в регуляции АД, и механизмы этих регуляций различны у лиц с НАД и больных АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стресс, артериальное давление, ионы натрия и калия

Для цитирования: Кручинина Н. А., Ганелина И. Е., Панов А. А., Порошин Е. Е. Корреляции артериального давления и одновалентных катионов плазмы крови и их выведения почками у больных гипертонической болезнью при психоэмоциональной нагрузке. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):581–588. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-581-588

---



---

## Correlation between blood pressure and plasma monovalent cations and their renal excretion in hypertensive patients at psychoemotional stress

N. A. Krouchinina<sup>1</sup>, I. E. Ganelina<sup>2</sup>,  
A. A. Panov<sup>2</sup>, E. E. Poroshin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Krylov State Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A. P. Karpinsky Russian Geological Research Institute, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Natalia A. Krouchinina,  
Krylov State Research Centre,  
44 Moskovsky avenue, St Petersburg,  
196158 Russia.  
E-mail: Krouchinina.natalya@yandex.ru

Received 31 August 2016;  
accepted 8 November 2016.

---



---

### Abstract

**Objective.** To study the impact of psycho-emotional stress (PES) on the correlation between blood pressure (BP) and plasma sodium and potassium ions, and their renal excretion in patients with arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We examined 18 men with normal BP and 20 men with HTN of the second stage (mean age in both groups —  $57 \pm 3$  years) who were exposed to PES. All the subjects responded by the increase in BP, pulse, diuresis, natriuresis, renal excretion of  $K^+$ , clearance from  $Na^+ - C_{Na^+}$ . We evaluated  $Na^+$  and  $K^+$  by the flame photometer Flafo-40 (Germany), and the activity of plasma  $Na^+$  and  $K^+$  by potentiometric method with ion-selective minielectrodes ISE-M-K and the ISE-M-Na. **Results.** At PES, neither normotensives nor HTN patients showed any correlation between BP and either plasma sodium ions or their renal excretion. BP correlated negatively only with renal excretion of potassium ions in normotensives: the higher systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP at all stages of the experiment (5 ties:  $-0,57, -0,52, -0,64, -0,56, -0,54$ ) the lower renal excretion of potassium after PES. Normotensive subjects showed no correlation between BP and plasma potassium ions. Unlike the normotensive subjects, patients with HTN had no correlation between BP and renal excretion of potassium ions. However, patients with HTN showed negative correlation between BP (especially systolic) and plasma potassium ions: the higher SBP at baseline and at PES exposure ( $-0,42, -0,51$ ), the lower the baseline concentration of plasma potassium. The higher SBP at all three stages of the experiment, the lower active potassium at baseline and at PES exposure (5 relations:  $-0,52, -0,45, -0,46, -0,53, -0,48$ ). The higher SBP and DBP during and after PES exposure, the lower the coefficient of activity of potassium at PES (4 relations,  $-0,58, -0,47, -0,58, -0,45$ ). **Conclusions.** 1) Correlation between BP and plasma sodium ions and renal sodium excretion was absent in both normotensives and HTN patients at PES exposure. 2) BP elevation negatively correlated with the renal excretion of potassium ions in normotensive subjects during PES exposure. 3) BP increase negatively correlated with the plasma potassium ions (potassium ions, active potassium and its coefficient of activity) in hypertensive patients during the PES. 4) In normotensive subjects BP negatively correlated only with the renal

excretion of potassium ions during the PES. In HTN patients BP correlated negatively only with potassium ions, active potassium and potassium coefficient of activity. 5) Potassium ions play a significant role in the BP regulation and the mechanisms are different in normotensive and hypertensive individuals.

**Key words:** arterial hypertension, stress, blood pressure, ions of sodium and potassium

*For citation: Krouchinina NA, Ganelina IE, Panov AA, Poroshin EE. Correlation between blood pressure and plasma monovalent cations and their renal excretion in hypertensive patients at psychoemotional stress. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):581–588. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-581-588*

## Введение

В настоящее время склоняются к многофакторной теории артериальной гипертензии (АГ). Ранее Всемирной организацией здравоохранения была принята нейрогенная концепция патогенеза гипертонической болезни (эссенциальной артериальной гипертензии) Г. Ф. Ланга — А. Л. Мясникова [1]. По Г. Ф. Лангу гипертоническая болезнь — это «болезнь неотреагированных эмоций».

Доказательна объемно-солевая теория Гайтона [2] с первичным нарушением выделительной функции почек, которая приводит к задержке в организме воды и натрия. Согласно гипотезе Гайтона, повышение артериального давления (АД) на стрессорную ситуацию связано с активацией симпатoadrenalовой системы, повышением общего периферического сопротивления. Для компенсации подъема АД на стресс развиваются гипертонивный диурез и натрийурез.

У больных АГ уровень АД находится в прямой зависимости от общего содержания натрия в организме и уровня ионообменного натрия [3].

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования свидетельствуют, что применение гипернатриевой диеты ведет к увеличению АД (способствует увеличению объема циркулирующей жидкости). Ограничение потребления поваренной соли приводит к уменьшению АД [3–8].

Напротив, увеличение потребления калия с пищей оказывает гипотензивный эффект. Этот эффект обусловлен несколькими механизмами: увеличением натрийуреза, усилением барорефлекторной чувствительности, прямым сосудорасширяющим действием, понижением сердечно-сосудистой реактивности к норэпинефрину и ангиотензину (ослабляется сосудосуживающий эффект ангиотензина) [8]. Пища, содержащая недостаточное количество калия, способствует повышению АД.

Показано также, что у больных АГ повышаются в плазме крови активный натрий, калий и их коэффициенты активности. Повышение активности натрия и его коэффициента активности связывают с уменьшением доли свободной воды плазмы крови [9].

Настоящая работа посвящена изучению корреляций между АД, пульсом, диурезом и ионами на-

трия и калия плазмы крови и их выведением почками у лиц с нормальным АД (НАД) и больных АГ, на диете, не содержащей ни избытка, ни дефицита потребления ионов натрия и калия. Исследование было выполнено при проведении психоэмоциональной нагрузки (ПЭН).

## Материалы и методы

Обследовано 38 человек, 18 мужчин с НАД (АД в пределах от 110/65 до 130/80 мм рт. ст.) и 20 мужчин с АГ (АД в пределах от 160/90 до 179/109 мм рт. ст. по офисным данным). У отобранных больных была диагностирована АГ II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 1–2 [10]. Включались только лица с гипертрофией левого желудочка (по критерию индекса Соколова–Лайона). Больные АГ 3-й степени повышения АД не включались в исследование в связи с опасностью для них высокого подъема АД при выраженном поражении органов-мишеней, как и больные АГ II степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Больные АГ 1-й степени не включены в исследование в связи со стойкой компенсацией АД.

Все 38 испытуемых (от 50 до 60 лет, средний возраст в обеих группах  $57 \pm 3$  года) тщательно отобраны из 514 мужчин-инженеров, которые систематически обследовались в течение 15 лет [11]. При отборе исключали лиц с симптоматической АГ, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом. В обследование входили: подробный анамнез, клинический осмотр, анализ мочи, клинический анализ крови, определение уровней глюкозы, креатинина, мочевины, холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), велоэргометрия. Назначалось необходимое лечение.

Была использована методика ПЭН, на которую все испытуемые реагировали подъемом АД, пульса, диуреза [12]. Обследуемым в положении лежа предлагали удерживать стрелку прибора в среднем положении нажатием на кнопку, когда стрелка отклонялась влево, и отпуская кнопку, когда стрелка падала вправо. Частота отклонений стрелки постепенно возрастала до пределов, когда ста-

новилось невозможным удержать ее в срединном положении. Экспериментатор создавал негативную ситуацию, постоянно упрекая испытуемого, что тот плохо справляется с элементарной работой. Эксперимент проводился в течение 3 часов и состоял из трех равных временных интервалов. Первый час — период покоя (1), второй — период ПЭН (2) и третий час — период отдыха после ПЭН (3). До нагрузочного теста и после него проводился забор крови из вены. В течение всего эксперимента в равные интервалы времени через 15 минут проводили измерение АД и пульса, регистрировали ЭКГ. В конце каждого этапа эксперимента определяли объем выделенной мочи (V), концентрации в плазме крови (P) и моче (U) натрия ( $\text{Na}^+$ ) и калия ( $\text{K}^+$ ) (на пламенном фотометре Флафо-40, Германия). Активность (A) ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в плазме крови определяли потенциометрическим методом с помощью миниатюрных ионоселективных электродов ИСЭ-М-К и ИСЭ-М-Na [9]. О физико-химическом состоянии ионов в плазме крови судили по величине коэффициента активности (A/P).

Рассчитывали: концентрационный индекс (U/P) и выведение с мочой (UV)  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , очищение (C) от натрия ( $\text{C}_{\text{Na}^+}$ ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили по программам вычисления средних, средних квадратических отклонений, парных коэффициентов корреляций (доверительный интервал для коэффициента корреляций 0,38–0,846).

При анализе результатов учитывали только статистически значимые изменения, устанавливаемые с помощью критерия Фишера ( $\tau = 0,95$ ), Стьюдента ( $p < 0,05$ ). Для расчетов использовали программу обеспечения StatSoft Statistica.

### Результаты

В таблице представлены данные средних и среднеквадратических отклонений изучаемых физиологических параметров для лиц с НАД и больных АГ в трех стадиях эксперимента. Они были описаны и обсуждены в предыдущей работе [13]. В данной работе мы анализируем только результаты корреляций между АД, пульсом, диурезом и ионами натрия и калия плазмы крови и их выведением почками.

Во время проведения ПЭН ни у нормотензивных лиц, ни у больных АГ не было выявлено корреляций АД ни с содержанием ионов натрия плазмы крови, ни с выведением ионов натрия почками.

При воздействии ПЭН у нормотензивных лиц АД отрицательно коррелировало только с выведением ионов калия почками: чем выше систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) во все стадии эксперимента (5 связей:  $-0,57$ ,  $-0,52$ ,  $-0,64$ ,

$-0,56$ ,  $-0,54$ ), тем ниже было выведение почками калия после ПЭН. Во время ПЭН у лиц с НАД не было корреляций между АД и ионами калия плазмы крови. У больных АГ, в отличие от лиц с нормальным уровнем АД, корреляции между АД и выведением почками ионов калия отсутствовали. Наоборот, во время ПЭН у больных АГ отмечены отрицательные связи между АД (особенно с САД) и ионами калия плазмы крови. Более того, чем выше САД исходно и при ПЭН ( $-0,42$ ,  $-0,51$ ) у больных АГ, тем ниже исходная концентрация калия плазмы крови. Чем выше САД во все три стадии эксперимента, тем ниже активный калий исходный и на нагрузку (5 связей:  $-0,52$ ,  $-0,45$ ,  $-0,46$ ,  $-0,53$ ,  $-0,48$ ). Чем выше САД и ДАД при воздействии ПЭН и после нее, тем ниже коэффициент активности калия на ПЭН (4 связи:  $-0,58$ ,  $-0,47$ ,  $-0,58$ ,  $-0,45$ ).

*Частота пульса.* У нормотензивных лиц частота пульса не коррелирует с содержанием ионов натрия плазмы крови. У лиц с НАД исходная частота пульса отрицательно коррелирует с выведением почками натрия и очищением от натрия после ПЭН (2 связи:  $-0,54$ ,  $-0,52$ ). В отличие от нормотензивных лиц, частота пульса у больных АГ не связана с выведением почками ионов натрия. Напротив, у больных АГ частота пульса связана отрицательно с уровнем элементарного натрия исходно и при воздействии ПЭН (2 связи:  $-0,45$ ,  $-0,49$ ) и положительно коррелирует с исходным активным натрием плазмы крови и его коэффициентом активности (2 связи:  $+0,45$ ,  $+0,55$ ).

У лиц с НАД частота пульса не коррелирует ни с выведением калия почками, ни с содержанием ионов калия плазмы. У больных АГ, напротив, частота пульса при воздействии ПЭН и после нее отрицательно связан с активным калием плазмы крови и его коэффициентом активности во время ПЭН (3 связи:  $-0,46$ ,  $-0,44$ ,  $-0,45$ ). Связи частоты пульса с выведением ионов калия почками у больных АГ не выявлено.

*Диурез.* У лиц с НАД при высоком диурезе выше выведение почками натрия до ПЭН и после нее (2 связи:  $+0,66$ ,  $+0,47$ ) и очищение от натрия во все стадии эксперимента (3 связи:  $+0,68$ ,  $+0,49$ ,  $+0,51$ ). У больных АГ так же, как у нормотензивных лиц, при высоком диурезе при ПЭН и после нее выше выведение натрия почками и выше очищение от натрия в обоих случаях во все стадии эксперимента (по 6 связей:  $+0,64$ ,  $+0,76$ ,  $+0,70$ ,  $+0,49$ ,  $+0,49$ ,  $+0,84$  и  $+0,47$ ,  $+0,61$ ,  $+0,71$ ,  $+0,77$ ,  $+0,84$ ,  $+0,84$ ). В то же время у лиц с НАД, чем выше диурез во все три стадии эксперимента, тем выше элементарный натрий исходно и при воздействии ПЭН (5 связей:  $+0,57$ ,  $+0,54$ ,  $+0,51$ ,  $+0,57$ ,  $+0,56$ ). У больных АГ,

Таблица

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ (X) И СРЕДНЕКВАДРАТИЧЕСКИЕ ОТКЛОНЕНИЯ ( $\pm \sigma$ ) ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ГРУППАХ ЛИЦ С НОРМАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ТРЕХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Стадии эксперимента	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.			Диурез, л			Частота пульса, уд/мин			U <sub>Na</sub> V		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
У лиц с НАД X $\pm \sigma$		(x)	(x)		(x)	(x)		(x)	(x)		(x)	(x)		(x)	(x)
	121	152	144	76	97	93	1,26	2,39	1,98	60	68	58	4,6	8,2	6,8
	10	16	13	6	8	6	0,8	0,9	0,7	7	9,5	7	3	3,7	2,4
У лиц с АГ X $\pm \sigma$	(xx)	(xx)	(xx)	(xx)	(x)	(x)		(x)	(xx)		(x)			(x)	
	155	196	184	96	120	112	1,5	2,7	1,6	63	76	62	5,0	8,4	6,2
	24	29	28	10	16	14	1,2	1,9	0,9	7	10	8	3,0	5,7	2,9
<b>Параметр</b>	<b>P<sub>Na</sub><sup>+</sup></b>			<b>A<sub>Na</sub><sup>+</sup></b>			<b>U<sub>Na</sub><sup>+</sup></b>			<b>C<sub>Na</sub><sup>+</sup></b>			<b>P<sub>K</sub><sup>+</sup></b>		
Стадии эксперимента	1	2	1	2	1	2	1	2	3	1	2	3	1	2	
				(x)		(x)									
	136	137	106	111	0,78	0,81	181	165	166	1,24	2,39	2,08	4,0	3,8	
У лиц с НАД X $\pm \sigma$	6	6	6	18	0,02	0,1	75	73	70	0,88	1,29	0,85	0,5	0,4	
				(xx)	(xx)	(xx)			(x)						
	138	138	130	128	0,94	0,93	150	163	187	1,31	2,57	1,82	4,2	4,0	
У лиц с АГ X $\pm \sigma$	5	5	20	25	0,14	0,18	68	56	43	0,98	1,89	0,86	0,5	0,6	
<b>Параметр</b>	<b>A<sub>K</sub><sup>+</sup></b>		<b>A<sub>K</sub><sup>+</sup>/P<sub>K</sub><sup>+</sup></b>		<b>U<sub>K</sub><sup>+</sup></b>		<b>U<sub>K</sub><sup>+</sup>V</b>		<b>U<sub>K</sub><sup>+</sup>/P<sub>K</sub><sup>+</sup></b>		<b>U<sub>K</sub><sup>+</sup>/P<sub>K</sub><sup>+</sup></b>		<b>U<sub>K</sub><sup>+</sup>/P<sub>K</sub><sup>+</sup></b>		
Стадии эксперимента	1	2	1	2	1	2	1	2	3	1	2	3	1	2	3
					(x)							(x)			
	3,1	3,1	3,1	0,78	0,83	41	40	39	1,5	3,07	2,66	10,6	10,9	10,7	
У лиц с НАД X $\pm \sigma$	0,4	0,5	0,1	0,1	0,1	18	18	15	0,87	1,35	1,12	5,2	5,6	4,8	
				(xx)	(x)					(xx)	(x)				
	3,8	3,4	3,4	0,92	0,84	34	34	40	1,35	2,3	1,98	8	8,5	10	
У лиц с АГ X $\pm \sigma$	0,8	0,8	0,8	0,15	0,11	19	19	18	6,61	1,13	1,04	4,7	4,8	4,1	

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; НАД — нормальное артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; 1–2–3 — величины параметров: до нагрузки — 1, на нагрузку — 2, отдых после нагрузки — 3; P — концентрация вещества в плазме мМоль/л; A — активность ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в плазме крови (мМоль/л); U — концентрация Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в моче; UV — выведение исследуемого вещества с мочой (мМоль/мин); U/P — концентрационный индекс; C — отношение плазмы от исследуемого вещества; x — p < 0,05 по сравнению с исходной величиной параметра той же группы; xx — p < 0,05 при сравнении величин между группами в той же стадии эксперимента.

напротив, чем ниже диурез после ПЭН, тем выше элементарный натрий исходно и при воздействии ПЭН (2 связи:  $-0,49$ ,  $-0,49$ ).

### Обсуждение

В основе патогенеза АГ одну из важных ролей играет недостаточность почечных механизмов гипертензивного натрийуреза [2]. Наибольшее внимание уделяется изучению избыточного и недостаточного употребления натрия в пище [3–7].

Калий чаще рассматривается как относительно менее значимый фактор в патогенезе АГ. Хотя установлено, что дефицит калия в рационе способствует повышению АД, а его усиленное потребление снижает АД. Повышенное отношение  $K^+/Na^+$  в диете не только понижает АД в общей популяции, но и снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 6–8].

В настоящей работе мы изучили корреляции АД, частоты пульса, диуреза с содержанием ионов натрия и калия плазмы крови и их выведением почками у лиц с НАД и больных АГ, не получающих специальную диету с избытком или дефицитом натрия или калия в рационе. Все обследуемые были подвергнуты ПЭН. Установлено, что при воздействии ПЭН корреляции АД и ионов натрия плазмы крови и выведение ионов натрия почками отсутствуют, как у лиц с НАД, так и больных АГ. У нормотензивных лиц, чем выше АД (САД и ДАД), тем меньше выведение почками калия при воздействии ПЭН. Связи АД с содержанием ионов калия плазмы крови у нормотензивных лиц не выявлено.

У больных АГ, наоборот, АД не связано с выведением почками ионов калия, как у здоровых. Чем выше АД у больных АГ, тем ниже концентрация калия плазмы крови, активный калий и его коэффициент активности. То есть при воздействии ПЭН АД связано с уровнем ионов калия: у лиц с НАД — с их выведением почками, а у больных АГ — с их содержанием в плазме крови. Таким образом, установлена связь АД не с содержанием ионов натрия, а с содержанием ионов калия. Механизмы, лежащие в основе связи АД и ионов калия, различаются у лиц с НАД и больных АГ. Мы предполагаем, что ионы калия имеют гораздо большее значение в регуляции АД, чем это принято считать. Нарушение регуляции АД при его повышении в ответ на ПЭН у больных АГ связано с понижением концентрации ионов калия плазмы крови, активного калия и его коэффициента активности, что может способствовать удержанию повышенного АД у больных АГ. У лиц с НАД подобные корреляции отсутствуют. Интересно отметить, что у боль-

ных АГ, по данным средних величин (см. табл.), наблюдалось уменьшение коэффициента  $Ак^+/Рк^+$  при воздействии ПЭН за счет уменьшения  $Ак^+$ , так как  $Рк^+$  не изменялось после ПЭН. Повышение АД (САД) у больных АГ коррелировало с уменьшением  $Ак^+$  и коэффициентом активности калия (САД и ДАД). Вероятно, что уменьшение  $Ак^+$  и  $Ак^+/Рк^+$  играет большую роль в поддержании высокого АД (САД и ДАД) у больных АГ при воздействии ПЭН. И, напротив, более высокие величины  $Ак^+$  и  $Ак^+/Рк^+$ , исходные у больных АГ по сравнению с лицами с НАД (см. табл.), могут быть компенсаторными и поддерживать АД на более низком уровне у больных АГ. Можно также предположить, что уменьшение коэффициента  $Ак^+/Рк^+$  при воздействии ПЭН у больных АГ связано с изменением физико-химического состояния ионов калия плазмы крови, с которым связывают этот коэффициент [9].

Таким образом, при воздействии ПЭН парные корреляции АД с содержанием ионов натрия плазмы крови и его выведение почками отсутствуют как у лиц с НАД, так и у больных АГ. Вероятно, одним из основных механизмов нормализации АД при воздействии ПЭН является гипертензивный диурез и, для поддержания осмоляльности, натрийурез. Таким образом, повышение АД связано с задержкой жидкости в организме, а не с содержанием натрия. Содержание натрия плазмы крови, по результатам нашей работы, оставалось (по данным средних величин) на одном уровне и у лиц с НАД, и у больных АГ. Это предположение подтверждается опытом применением диуретиков для купирования гипертонических кризов и лечения АГ.

В то же время при воздействии ПЭН у лиц с НАД, чем выше элементарный натрий плазмы крови, тем выше диурез, то есть натрий выводился более интенсивно. Напротив, у больных АГ после ПЭН наблюдалось уменьшение диуреза, и чем ниже был диурез, тем выше элементарный натрий плазмы крови, то есть задерживались и жидкость, и натрий. Таким образом, у больных АГ при высоком АД после ПЭН создавалась ситуация задержки жидкости и натрия, то есть нарушались гипертензивный диурез и натрийурез.

Интересно также отметить, что частота пульса при воздействии ПЭН у нормотензивных лиц коррелировала только с выведением почками ионов натрия и не была связана с содержанием ионов натрия плазмы крови. Напротив, у больных АГ при воздействии ПЭН частота пульса коррелировала с уровнем ионов натрия плазмы крови и не связана с их выведением почками. То есть как и АД, частота

пульса у нормотензивных лиц коррелировала с выведением ионов почками, а у больных АГ — с их содержанием в плазме. У нормотензивных лиц частота пульса не связана ни с выведением ионов калия почками, ни с их содержанием в плазме.

### Выводы

1. При воздействии ПЭН корреляции между АД и ионами натрия плазмы крови и выведением ионов натрия почками отсутствуют, как у лиц с НАД, так и у больных АГ.

2. При ПЭН у лиц с НАД АД отрицательно коррелирует только с выведением ионов калия: чем выше АД, тем ниже выведение ионов калия почками.

3. В ответ на ПЭН у больных АГ АД отрицательно коррелирует только с содержанием ионов калия плазмы крови: чем выше АД, тем ниже концентрация ионов калия плазмы крови, активный калий и коэффициент активности калия.

4. Ионы калия играют значительную роль в регуляции АД в ответ на ПЭН, и механизмы этих регуляций различны: у лиц с НАД АД связано с выведением ионов калия почками, а у больных АГ — с содержанием ионов калия плазмы крови.

5. И у лиц с НАД, и у больных АГ увеличение диуреза в ответ на ПЭН связано с увеличением выведения почками ионов натрия и калия. У больных АГ после ПЭН отмечается нарушение гипертензивного диуреза и натрийуреза: уменьшение выведения жидкости и увеличение элементарного натрия плазмы крови.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. 589 с. [Myasnikov AL. Hypertensive heart disease and atherosclerosis. M.: Medicine, 1965. 589 p. In Russian].
2. Гайтон А. К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология/пер. с англ. под ред. В. И. Кобрин. М.: Изд-во «Логосфера», 2008. 235–253, 378–395 с. [Guyton AK, Hall GE. Medical physiology. Trans. from English by Kobrin VI. M.: Logosfera, 2008. 235–253, 378–395 pp. In Russian].
3. Якименко Е. А., Дець В. В., Артеменко А. В. Роль минеральных ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  в этиологии и патогенезе артериальной гипертензии. *Врачебное дело*. 2000;6:13–18. [Yakimenko EA, Dets VV, Artemenko AV. Role of mineral ions  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  in the etiology and pathogenesis of hypertension. *Vrachebnoye Delo = Medical Business*. 2000;6:13–18. In Russian].
4. Horacio J, Adroque MD, Nicolaos E, Madias MD. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*. 2007;356(19):12965–78.

5. Krishna G. Effect of potassium intake on blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1(1):43–52.

6. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Nixson JE et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens*. 2009;27(1):48–54.

7. Бабкин А. П., Гладких В. В., Першуков И. В. Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2010;9:57–62. [Babkin AP, Gladkih VV, Pershukov IV. Sensibility to salt in hypertensive patients. *Kardiologiya*. 2010;9:57–62. In Russian].

8. Котова О. В., Рябоконт И. В. Патогенетическая роль дефицита калия и магния в развитии неврологических заболеваний. *РМЖ. Неврология*. 2012;29:1486–1492. [Kotova OV, Ryabokon IV. Patogenetic role of potassium and magnesium deficiency in the development of neurological diseases. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. Nevrologiya = Russian Medical Journal. Neurology*. 2012;29:1486–1492. In Russian].

9. Тогузов Р. Т., Соколова М. М., Савина М. И. Современные методы определения компонентов минерального обмена в биологических образцах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007;9:81. [Torguzov RT, Sokolova MM, Savina MI. Modern methods of determining the components of mineral metabolism in biological samples. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007;9:81. In Russian].

10. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Москва, 2010. 12 с. [Russian medical society of arterial hypertension. Russian scientific society of cardiologists. *Diagnosis and treatment of arterial hypertension*. Moscow, 2010. 12 p. In Russian].

11. Кручинина Н. А., Черниговская С. В. Сравнительная оценка факторов риска сердечных катастроф и новых случаев ИБС у молодых мужчин, занятых напряженным умственным трудом (результаты 10-летнего проспективного наблюдения). *Острая форма коронарной недостаточности*. Л.: Наука, 1989. С. 98–103. [Kruchinina NA, Chernigovskaya SV. Comparative evaluation of risk factors for cardiovascular accidents and new cases of IHD in young men engaged in intense brainwork (the results of a 10-year prospective survey). *Acute form of Coronary Insufficiency*. Leningrad: Science, 1989. P. 98–103. In Russian].

12. Кручинина Н. А., Порошин Е. Е. Влияние психоэмоциональной нагрузки на сердечно-сосудистую систему и катехоламины у лиц с разным уровнем артериального давления. *Физиологический журнал СССР*. 1990;76(1):33–40. [Kruchinina NA, Poroshin EE. The affect of psychological and emotional stress onto the cardiovascular system and catecholamines in patients with different levels of blood pressure. *Fiziologicheskiy Zhurnal SSSR = Physiological Journal of the USSR*. 1990;76(1):33–40. In Russian].

13. Ганелина И. Е., Кручинина Н. А., Маслова М. Н., Панов А. А., Порошин Е. Е. Изменение водно- и ионовывделительной функции почки и физико-химического состояния одновалентных катионов плазмы крови у больных гипертензивной болезнью при психоэмоциональной нагрузке. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(5):406–411. [Ganelina IE, Kruchinina NA, Maslova MN, Panov AA, Poroshin EE. Change of water- and ions extraction function of the kidney and physico-chemical state of monovalent cations of blood plasma in patients with hypertension under psychoemotional stress. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2012;18(5):406–411. In Russian].

**Информация об авторах**

Кручинина Наталья Алексеевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог МСЧ ФГУП ЦНИИ им. акад. А. Н. Крылова;

Ганелина Ирина Ефимовна — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН;

Панов Александр Александрович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН;

Порошин Евгений Евгеньевич — кандидат геолого-минералогических наук, старший научный сотрудник ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский геологический институт им. А. П. Карпинского».

**Author information**

Nataliia A. Krouchinina, MD, PhD, Krylov State Research Centre;

Irina E. Ganelina, MD, PhD, DSc, Professor, Institution Evolution Physiology and Biochemistry n. a. J. M. Sechenov;

Aleksandr A. Panov, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Institution Evolution Physiology and Biochemistry n. a. J. M. Sechenov;

Evgeniy E. Poroshin, PhD, (Geology and Mineralogy), Senior Researcher, A. P. Karpinsky Russian Geological Research Institute.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.151.5-07:616.831-005

## Комбинации факторов риска и частота сердечно-сосудистых событий в неорганизованной популяции города Оренбурга по данным 3-летнего проспективного наблюдения

**И. Р. Басырова, Р. А. Либис**

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

**Контактная информация:**

Басырова Ирина Рафкатовна,  
ФГБОУ ВО «ОрГМУ»  
Минздрава России,  
ул. Советская, 6, Оренбург,  
Россия, 460000.  
Тел.: +7(922)5446638.  
E-mail: basyrova\_irina@bk.ru

*Статья поступила в редакцию  
22.09.17 и принята к печати 07.12.17.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучить комбинации факторов риска (ФР) и частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) в неорганизованной популяции города Оренбурга по данным 3-летнего проспективного наблюдения. **Материалы и методы.** Обследовано 1600 человек, которые были разделены на группы в зависимости от количества ФР ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), курение, нарушение углеводного и липидного обмена). По истечении трех лет у всех пациентов выяснялись: жизненный статус, новые случаи ССС, случаи впервые выявленного сахарного диабета (СД) и новые случаи онкологических заболеваний. **Результаты.** У лиц без ФР за время 3-летнего проспективного наблюдения зарегистрировано всего 1 событие (0,6%), оно было сердечно-сосудистым. В группе с 1 ФР всего произошло 21 событие (4,9%), в том числе 19 из них сердечно-сосудистые (4,5%). У обследованных с двумя и тремя ФР число событий составило 74 и 70 (11,4 и 21,4%) соответственно. ССС зарегистрировано 59 и 45 случаев (9,1 и 13,8%) соответственно у лиц с двумя и тремя ФР. У обследованных с 4 ФР зарегистрировано 1 событие (2,8%), сердечно-сосудистое. **Заключение.** В процессе анализа данных выявлено, что частота событий в целом, а также в частности ССС, впервые выявленный СД и летальные исходы зависят от количества ФР развития ССЗ и в некоторых случаях от их комбинаций.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

*Для цитирования:* Басырова И. Р., Либис Р. А. Комбинации факторов риска и частота сердечно-сосудистых событий в неорганизованной популяции города Оренбурга по данным 3-летнего проспективного наблюдения. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):589–596. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-589-596

## Combinations of risk factors and incidence of cardiovascular events in an unorganized population of Orenburg city: the results of a 3-year prospective study

I. R. Basyrova, R. A. Libis

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:

Basyrova Irina Rafkatovna,  
Orenburg State Medical University,  
6 Sovetskaya st.  
Russia, 460000.  
Phone: +7 (922)5446638.  
E-mail: basyrova\_irina@bk.ru

Received 22 September 2017;  
accepted 9 December 2017.

### Abstract

**Objective.** To examine combinations of risk factors (RF) and incidence of cardiovascular events (CVE) in an unorganized population of Orenburg city based on the 3-year prospective study. **Design and methods.** We surveyed 1,600 people divided into groups depending on the number of cardiovascular RF (arterial hypertension (HTN), smoking, impaired carbohydrate and lipid metabolism). Three years later all patients were re-evaluated, and the following parameters were assessed: life status, new CVE, the newly onset diabetes mellitus (DM) and cancer. **Results.** In individuals without RF only 1 (0,6%) event which appeared to be a CVE was registered. In the group with 1 RF only 21 (4,9%) events occurred, including 19 (4,5%) CVE. Patients with two or three RF reported 74 (11,4%) and 70 (21,4%) total events, respectively, and 59 (9,1%) and 45 (13,8%) CVE, respectively. In patients with 4 RF, 1 (2,8%) event occurred, which appeared to be a CVE. **Conclusions.** This large cohort study demonstrated that the frequency of total events, and in particular CVE, in patients with newly onset DM depend on the number of RF and their combinations.

**Key words:** cardiovascular events, cardiovascular diseases, risk factors

*For citation: Basyrova IR, Libis RA. Combinations of risk factors and incidence of cardiovascular events in an unorganized population of Orenburg city: the results of a 3-year prospective study. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):589–596. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-589-596*

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза — это скрыто развивающиеся на протяжении всей жизни хронические заболевания, прогрессирующие в продвинутую стадию к моменту появления только лишь первых клинических симптомов [1]. ССЗ в большинстве стран мира остаются наиболее важной медицинской и социальной проблемой до настоящего времени [2].

Понятие о факторах риска (ФР) на популяционном уровне является скорее эпидемиологическим, так как существует взаимосвязь возникновения но-

вых случаев ССЗ в популяции с ФР и большой частоты распространенности, и борьба с ними может привести к уменьшению заболеваемости и смертности [3].

В отчете ВОЗ за 2002 год говорится, что три основных ФР — артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС) и курение, а также их комбинации, — стали причинами сердечно-сосудистой смертности более чем в 75% случаев [4].

В настоящее время доказано, что по своей природе ССЗ являются многофакторными патология-

ми. Пациенты с одним ФР на практике встречаются редко [5]. Усиливая негативное влияние друг друга, ФР действуют синергично, в этом случае суммарный риск больше суммы индивидуальных компонентов [6–9].

Когортные проспективные исследования являются наиболее организационно сложными, дорогостоящими и трудоемкими в ряду других популяционных исследований. Но для изучения вопросов причинно-следственной связи между выявляемыми ФР и случаями заболеваний/смертности, естественного развития и течения ССЗ, оценки прогностической значимости ФР они наиболее целесообразны.

**Цель исследования** — изучить комбинации факторов риска и частоту сердечно-сосудистых событий в неорганизованной популяции города Оренбурга по данным 3-летнего проспективного наблюдения.

#### Материалы и методы

Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Формирование репрезентативной выборки осуществлялось с помощью компьютерной программы по таблице случайных чисел из жителей, прикрепленных к поликлиникам Оренбурга. В выборку вошли 2000 человек в возрасте 25–64 лет, из которых согласились принять участие и были включены в исследование 1600 человек (уровень ответа составил 80%). В исследование включено больше женщин ( $n = 936$ ), чем мужчин ( $n = 664$ ), что в целом соответствует демографической обстановке в Оренбурге. Медиана возраста изучаемой выборки соответствовала 49,0 [35,0; 56,0] годам, при этом женщины оказались старше (50,0 [37,0; 58,0] лет), чем мужчины (45,0 [32,0; 54,0] лет).

На этапе первичного скрининга все обследуемые подписывали информированное согласие и заполняли стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных международных методик, который включает следующие разделы: информация о респонденте; курение; заболевания; данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности.

Обследование проводилось по стандартным методикам, используемым в большинстве эпидемиологических исследований, и включало: измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение антропометрических данных, таких как рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). Из лабораторных показателей определялись общий холестерин

(ОХС), холестерин липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), глюкоза в венозной крови.

Всем пациентам после проведенного обследования были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни, а при наличии ФР развития ССЗ — рекомендации по их коррекции и наблюдению у участкового терапевта или узкого специалиста в зависимости от наличия хронической патологии.

После обследования на первом этапе все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — люди, у которых нет ни одного фактора риска развития ССЗ ( $n = 166$ ); 2-я группа — люди, у которых выявлен один фактор риска развития ССЗ ( $n = 424$ ); 3-я группа — лица, у которых выявлено два и более факторов риска развития ССЗ ( $n = 1010$ ). Для формирования групп нами учитывались следующие факторы риска: АГ, курение, нарушение углеводного и липидного обмена.

За АГ принимали уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., и/или прием антигипертензивной терапии. Лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки, были отнесены к группе курящих. ГХС диагностировали при повышении ОХС  $\geq 5$  ммоль/л, гипертриглицеридемию (ГТГ) — при концентрации ТГ  $> 1,7$  ммоль/л, низкий уровень ЛПВП — для мужчин  $< 1,0$  ммоль/л, а для женщин  $< 1,2$  ммоль/л, высокий уровень ЛПНП  $\geq 3$  ммоль/л, гипергликемию диагностировали при уровне глюкозы  $\geq 6,1$  ммоль/л [1].

Период проспективного наблюдения за изучаемой выборкой составил 3 года. По истечении этого периода у всех пациентов оценивались следующие показатели: жизненный статус, новые случаи ССС (количество госпитализаций у пациентов с наличием ССЗ, новые случаи инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и нарушений ритма), случаи впервые выявленного СД и новые случаи онкологических процессов.

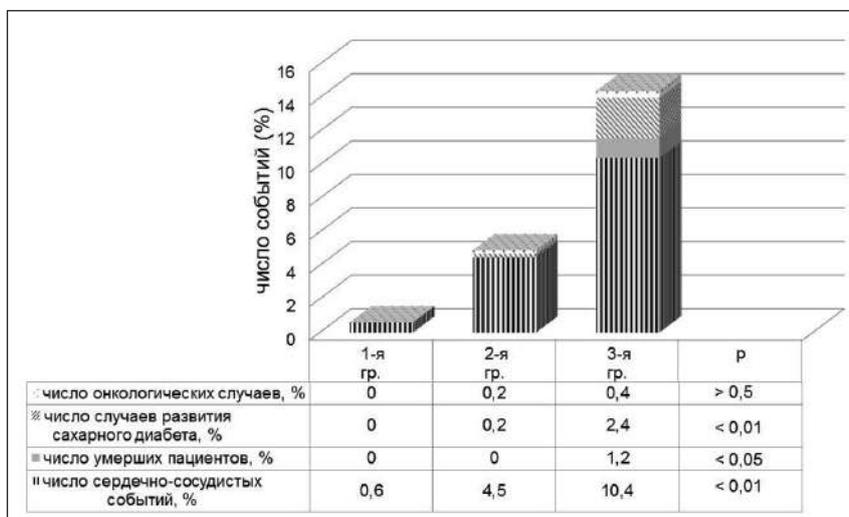
Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Для сравнения групп по качественному признаку применяли критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [10].

#### Результаты

Через три года удалось получить данные о жизненном статусе 1496 человек из 1600, первоначально включенных в выборку, в статус «потерянные» перешло 104 человека (6,5% скринированных).

Результаты проспективного наблюдения в целом по группам представлены на рисунке 1.

**Рисунок 1. Суммарное количество событий в исследуемых группах (по результатам проспективного наблюдения)**



В 1-й группе зарегистрировано всего 1 событие (0,6%), которое являлось сердечно-сосудистым. Во второй группе всего зарегистрировано 21 событие (4,9%), в том числе 19 (4,5%) сердечно-сосудистых. Третья группа ожидаемо оказалась многочисленной по событиям — 144 (14,4%), в том числе 105 случаев ССС (10,4%) и в 12 случаев (1,2%) зарегистрированы — летальные исходы.

Важно отметить, что увеличение как общего количества событий ( $p < 0,01$ ), так и частоты сердечно-сосудистых событий ( $p < 0,01$ ), частота вновь выявленного СД ( $p < 0,01$ ) и летальных исходов ( $p < 0,05$ ) от 1-й группы к 3-й были статистически значимыми. При анализе вновь выявленных случаев онкопатологии значимых различий между группами, а в дальнейшем и между подгруппами выявлено не было.

Результаты проспективного наблюдения за обследованными из 2-й группы представлены на рисунке 2. По результатам проспективного 3-летнего наблюдения во второй группе чаще всего сердечно-сосудистые события развивались в подгруппе обследованных, имеющих в качестве ФР АГ — 4 случая (7,0% от общего числа обследованных в данной подгруппе), других событий в этой подгруппе не зарегистрировано.

В подгруппе обследованных с исходными нарушениями липидного обмена в качестве ФР, по результатам проспективного 3-летнего наблюдения, зарегистрировано 14 событий вообще (4,5%), из которых 13 (4,2%) были событиями сердечно-сосудистыми.

В подгруппе обследованных, у которых в качестве ФР исходно выступало курение, за пери-

**Рисунок 2. Количество событий во второй группе в зависимости от факторов риска**

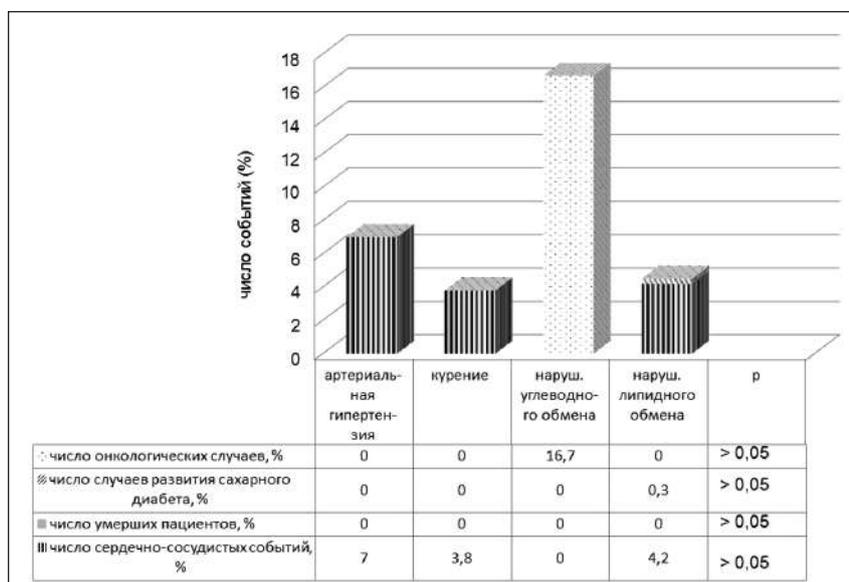
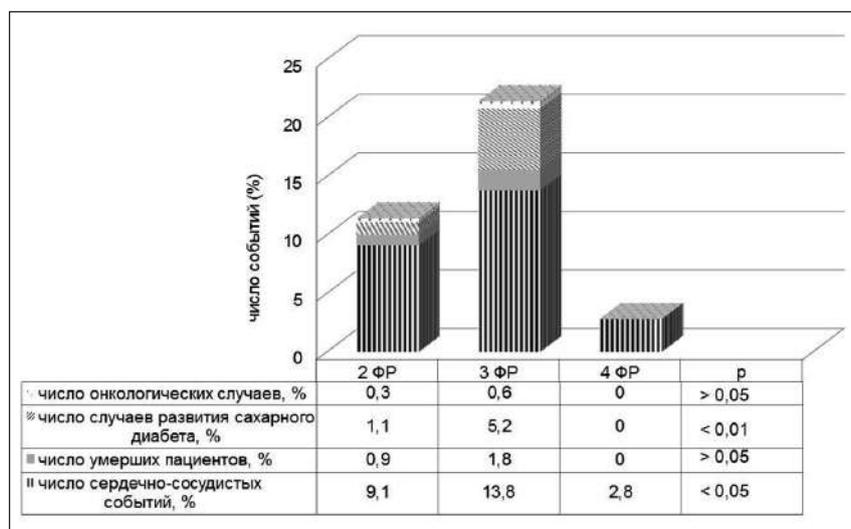


Рисунок 3. Количество событий в 3-й группе в зависимости от количества факторов риска



Примечание: ФР — фактор риска.

од проспективного 3-летнего наблюдения было зарегистрировано 2 (3,8%) сердечно-сосудистых события, других событий в этой подгруппе не зарегистрировано.

Однако различия в частоте развития событий у обследованных из 2-й группы с различными ФР не достигали статистической значимости, что, возможно, объясняется их небольшими абсолютными значениями.

При оценке результатов проспективного наблюдения в 3-й группе следует отметить, что частота развития событий у обследованных с тремя ФР была выше, чем в подгруппе обследованных с двумя ФР. Так, частота всех событий у обследованных в подгруппе с тремя ФР составила 21,4% (n = 70) против 11,4% (n = 74) в подгруппе с двумя ФР (p < 0,01). Сердечно-сосудистые события зарегистрированы в 13,8% (n = 45) в подгруппе с тремя ФР и 9,1% (n = 59) в подгруппе с двумя ФР (p < 0,05). Впервые выявленный СД был зарегистрирован в 5,2% (n = 17) в подгруппе с тремя ФР и 1,1% (n = 7) в подгруппе с двумя ФР (p < 0,01). Частота летальных исходов составила 1,8% (n = 6) в подгруппе с тремя ФР и 0,9% (n = 6) в подгруппе с двумя ФР, а впервые выявленные онкологические заболевания — 0,6% (n = 2) и 0,3% (n = 2) соответственно, хотя различия не достигали статистической значимости. В подгруппе со всеми 4 ФР произошло 1 событие (2,8%), которое является сердечно-сосудистым (рис. 3).

Мы оценили частоту развития событий в подгруппе пациентов с двумя ФР в зависимости от вариантов их комбинации, данные представлены на рисунке 4. Частота всех событий была наибольшей в подгруппе из 15 обследованных, имевших

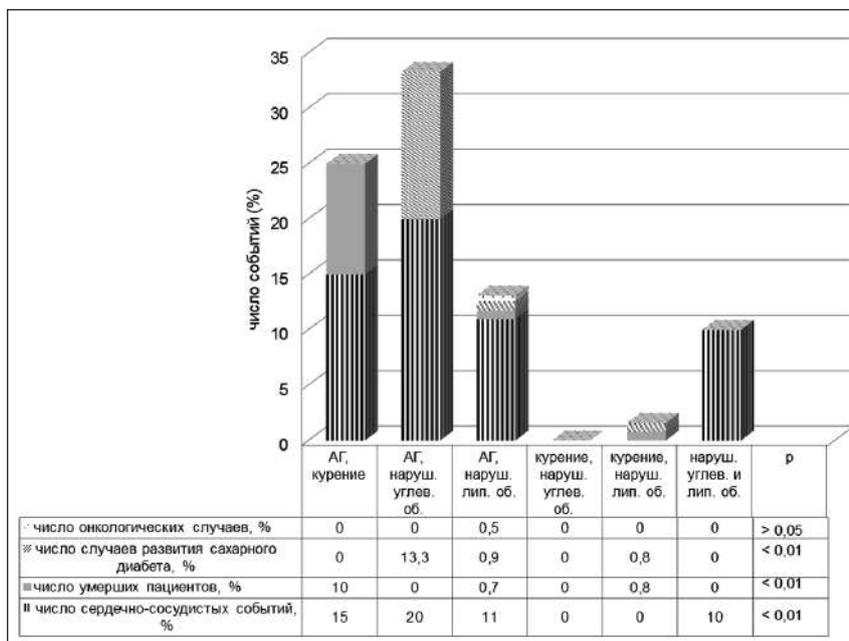
в качестве ФР АГ и нарушения углеводного обмена — 5 (33,3%), в подгруппе из 20 обследованных, у которых в качестве ФР выступали АГ и курение, она составила 25% (n = 5), подгруппе из 435 обследованных с АГ и нарушения липидного обмена — 13,1% (n = 57), в подгруппе из 50 обследованных с нарушениями углеводного и липидного обменов — 10% (n = 5), а в подгруппе из 125 обследованных с курением и нарушением липидного обмена — 1,6% (n = 2).

Частота сердечно-сосудистых событий в подгруппах с различным сочетанием ФР также была максимальной в подгруппе обследованных, у которых в качестве ФР выступали АГ и нарушения углеводного обмена, и составила 20% (n = 3), АГ и курение — 15% (n = 3), АГ и нарушения липидного обмена — 11% (n = 48), нарушения углеводного и липидного обменов — 10% (n = 5), у курящих лиц с нарушением липидного обмена, так же как и у курящих лиц с нарушением углеводного обмена, СС событий выявлено не было.

Летальные исходы были зарегистрированы в подгруппе обследованных, у которых в качестве ФР выявлены АГ и курение, — 10% (n = 2), у курящих лиц с нарушением липидного обмена — 0,8% (n = 1), у лиц с АГ и нарушением липидного обмена — 0,7% (n = 3).

Сахарный диабет впервые был выявлен в 13,3% (n = 2) случаев среди пациентов с АГ и нарушением углеводного обмена, в 0,9% (n = 4) случаев среди обследованных с АГ и нарушением липидного обмена и в 0,8% (n = 1) случаев среди курящих с нарушением липидного обмена. Два (0,5%) случая онкопроцесса были зарегистрированы у лиц с АГ и нарушением липидного обмена.

**Рисунок 4. Частота событий в подгруппе с двумя факторами риска в зависимости от их комбинации**



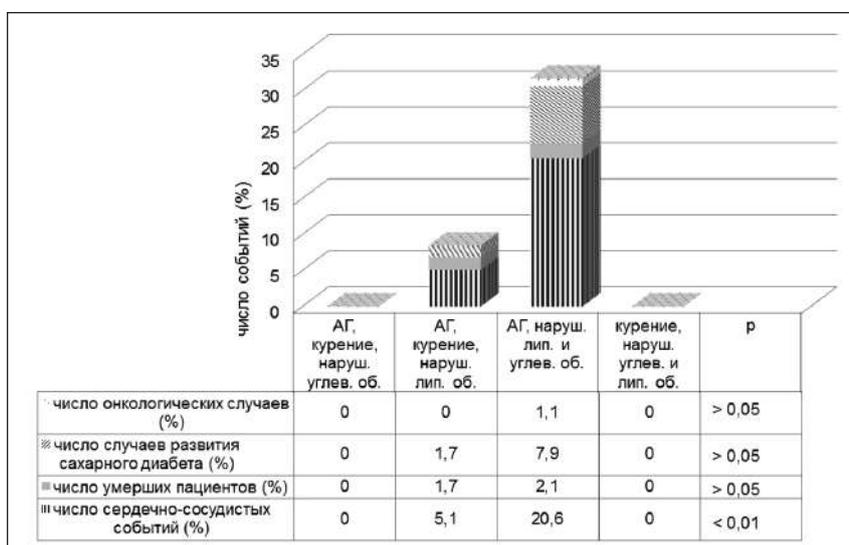
**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия.

При проведении статистического анализа с использованием критерия  $\chi^2$  отмечено, что частота всех событий, сердечно-сосудистых событий, летальных исходов, впервые выявленного СД значительно различается в подгруппах с различными вариантами комбинации двух ФР ( $p < 0,01$ ), в то время как частота развития онкопроцессов статистически значимых различий в подгруппах не достигает.

Мы оценили частоту развития событий в подгруппе пациентов с тремя ФР в зависимости от вариантов их комбинации, данные представлены

на рисунке 5. Наибольшее количество событий — 60 (31,7%) произошло в подгруппе из 189 обследованных с комбинацией трех ФР «АГ, нарушения углеводного и липидного обменов», в том числе 39 (20,6%) сердечно-сосудистых событий, 15 случаев (7,9%) впервые выявленного СД, 4 (2,1%) летального исхода и 2 (1,1%) случая вновь развившихся онкологических процессов. У 118 обследованных с комбинацией ФР «АГ, курение и нарушения липидного обменов» всего выявлено 10 событий (8,5%), из которых 6 (5,1%) — сердечно-

**Рисунок 5. Частота событий в подгруппе с тремя факторами риска в зависимости от их комбинации**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия.

сосудистые события, 2 (1,7%) — летальные исходы и 2 (1,7%) — впервые выявленный СД.

Следует отметить, что суммарная частота событий и частота СС событий также статистически значимо различаются по критерию  $\chi^2$  в зависимости от вариантов комбинации ФР в данной подгруппе ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

В литературе активно обсуждаются ФР развития ССЗ. Изучается их влияние на здоровье населения и распространенность в популяции. За последние годы в разных странах проведено большое количество крупномасштабных исследований по изучению эпидемиологии ФР развития ССЗ.

В нашем исследовании частота событий, зарегистрированных за 3-летний период наблюдения, зависела от исходного количества ФР развития ССЗ. Так, в 1-й группе обследованных (не имевших ФР на момент включения в исследование) частота развития событий составила всего 0,6%, все они были сердечно-сосудистыми. В группе с одним ФР всего произошло 4,9% событий, в том числе 4,5% сердечно-сосудистых. Третья группа, состоявшая из лиц с 2 и более ФР, ожидаемо оказалась многочисленной по событиям — 14,4%, в том числе 10,4% сердечно-сосудистых событий и 1,2% летальных исходов.

При анализе данных в группе лиц с одним фактором риска развития ССЗ выявлено, что наибольшее количество событий (7%) произошло у лиц с АГ, все зарегистрированные события являются сердечно-сосудистыми. Таким образом, именно АГ в нашем исследовании явилась самым неблагоприятным из одиночных ФР.

У лиц с комбинацией из двух ФР на первое место как по суммарному количеству событий, так и по числу сердечно-сосудистых событий вышла комбинация АГ с нарушением углеводного обмена: 33,3% — суммарное количество событий, из которых 20% сердечно-сосудистых.

В подгруппе лиц с тремя ФР самой многочисленной оказалась комбинация «АГ, нарушения липидного и углеводного обмена», которая также оказалась наиболее неблагоприятной по влиянию на прогноз. Следует отметить, что данная группа лидировала как по суммарному количеству событий, так и по числу сердечно-сосудистых событий и летальных исходов: 31,7% всего событий, в том числе 20,6% ССС и 2,1 летальных исходов.

### Заключение

Таким образом, частота развития сердечно-сосудистых событий нарастает прямо пропорцио-

нально числу выявленных факторов риска. При наличии одиночного фактора риска наибольшая частота сердечно-сосудистых событий зарегистрирована у пациентов с АГ, при наличии комбинаций из двух факторов риска — у пациентов с АГ в сочетании с нарушениями углеводного обмена, а в случае комбинации трех факторов риска — у пациентов с АГ в сочетании с нарушениями липидного и углеводного обмена.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.). Российский кардиологический журнал. 2012; 4 (96), приложение 2. [Recommendations of the European society of cardiology prevention of cardiovascular disease (revision 2012). Russian Journal of Cardiology. 2012; 4(96), Annex 2. In Russian].
2. WHO — Noncommunicable Diseases Country Profiles, 2014. Available from: <http://www.who.int/nmh/countries/en>.
3. Поздняков Ю. М., Волков В. С. Стенокардия. М.: Синергия, 2006. 334 с. [Pozdnyakov Y. M., Volkov V. S. Angina. M.: Synergy, 2006. 334 p. In Russian].
4. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. Концевая А. В., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012; 5: 6–11. [Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YA, Kontsevaia AV, Deev AD, Kapustina AV et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation involved in the study “Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia”. Russian Journal of Cardiology. 2012;5:6–11. In Russian].
5. Чепурина Н. А., Калинина А. М., Худяков М. Б., Киселева Н. В. Суммарный сердечно-сосудистый риск: что знают врачи? Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2010; 5: 18–24. [Chepurina NA, Kalinina AM, Khudyakov MB, Kiseleva NV. Total cardiovascular risk: what the doctors know? Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;5:18–24. In Russian].
6. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev Med. 1986;3(15):254–273.
7. Mancia G., Parati G., Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L et al. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. J. Hypertens. 2006;5(24):837–843.
8. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from Framingham study. Am J Hypertens. 2000;2 (13): 3–10
9. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. Hypertension. 2001;37(5): 1256–1261.
10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.

М.: МедиаСфера, 2002. [Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. М.: Media Sphere, 2002. In Russian].

**Информация об авторах**

Басырова Ирина Рафкатовна — ассистент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ФГБУ ВО ОГМУ МЗ РФ;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ФГБУ ВО ОГМУ МЗ РФ.

**Author information**

Irina R. Basyrova, MD, Assistant, Department of Internal Diseases n. a. R. G. Mezhebovsky, Orenburg State Medical University;

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases n. a. R. G. Mezhebovsky, Orenburg State Medical University.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 577.217.3:616.379-053.2

## Уровни циркулирующей микроРНК-21-5p у детей с сахарным диабетом 1-го типа

К. А. Кондратов<sup>1</sup>, О. В. Мельник<sup>1</sup>,  
Т. А. Петрова<sup>1</sup>, А. В. Федоров<sup>1</sup>, И. Л. Никитина<sup>1</sup>,  
И. Ю. Артемьева<sup>1</sup>, Т. М. Первунина<sup>1,2</sup>,  
А. Ю. Бабенко<sup>1,3</sup>, А. А. Костарева<sup>1</sup>, Е. В. Шляхто<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Федоров Антон Владимирович,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава  
России, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: +7(812)702-37-77.  
E-mail: antonfedorow@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
06.10.17 и принята к печати 09.12.17.*

### Резюме

**Цель исследования** — определить уровни циркулирующей микроРНК-21-5p в различных фракциях плазмы крови у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и изучить их взаимосвязь с клинико-лабораторными характеристиками пациентов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 12 пациентов с подтвержденным СД1 (средний возраст 12 лет, мальчики/девочки = 6/6). Группу контроля составили 12 условно здоровых детей без СД1 и других метаболических нарушений (средний возраст 9 лет, мальчики/девочки = 5/7). Ультрацентрифугирование применяли для разделения плазмы крови на фракцию экзосом и фракцию, не содержащую мембранные везикулы. Количественный анализ уровней зрелой микроРНК-21-5p во фракциях плазмы проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** В контрольной группе возраст не связан ни с уровнями микроРНК-21-5p во фракции экзосом, ни с уровнями микроРНК-21-5p во фракции супернатанта. В группе пациентов с СД1 возраст не связан с уровнем микроРНК-21-5p во фракции экзосом. Во фракции супернатанта были выявлены статистически значимые обратные корреляции между уровнем микроРНК-21-5p и возрастом пациентов с СД1 ( $r = -0,75$ ,  $p = 0,005$ ), а также между уровнем микроРНК-21-5p и долей гликированного гемоглобина ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,045$ ). У детей с СД1 возрастом 10 лет и старше наблюдается статистически значимое понижение в 1,6 раза ( $p = 0,026$ ) уровней микроРНК-21-5p из фракции супернатанта по сравнению с контрольной группой ровесников. Статистически значимых различий в уровнях микроРНК-21-5p между разнополыми когортами детей, как в контрольной группе, так и среди пациентов с СД1 выявлено не было. **Заключение.** У пациентов с СД1 детской возрастной категории (2–16 лет) отмечается связь уровней циркулирующих во вневезикулярной фракции плазмы крови микроРНК-21-5p с возрастом и долей гликированного гемоглобина. У детей с СД1 от 10 лет и старше наблюдается снижение уровня цир-

кулирующей вневезикулярной микроРНК-21-5p по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой, включавшей условно здоровых детей.

**Ключевые слова:** циркулирующие микроРНК, возраст, дети, сахарный диабет 1-го типа, дисфункция эндотелия, экзосомы, биомаркеры

*Для цитирования:* Кондратов К. А., Мельник О. В., Петрова Т. А., Федоров А. В., Никитина И. Л., Артемьева И. Ю., Первунина Т. М., Бабенко А. Ю., Костарева А. А., Шлякто Е. В. Уровни циркулирующей микроРНК-21-5p у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):597–603. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-597-603

## Levels of circulating microRNA-21-5p in children with type 1 diabetes mellitus

**К. А. Kondratov<sup>1</sup>, О. В. Melnik<sup>1</sup>, Т. А. Petrova<sup>1</sup>,  
А. В. Fedorov<sup>1</sup>, И. Л. Nikitina<sup>1</sup>, И. Ю. Artemeva<sup>1</sup>,  
Т. М. Pervunina<sup>1,2</sup>, А. Ю. Babenko<sup>1,3</sup>,  
А. А. Kostareva<sup>1</sup>, Е. В. Shlyakhto<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Anton V. Fedorov,  
Almazov National Medical Research  
Centre, St Petersburg, 197341, Russia.  
Phone: +7(812)702-37-77.  
E-mail: antonfedorow@gmail.com

Received 6 October 2017;  
accepted 9 December 2017.

### Abstract

**Objective.** To determine the levels of circulating microRNA-21-5p in various fractions of blood plasma in children with type 1 diabetes mellitus (DM1) and to study their relationship with the clinical and laboratory characteristics. **Design and methods.** The study included 12 patients with confirmed DM1 (mean age 12 years, boys/girls = 6/6). The control group consisted of 12 healthy children without diabetes mellitus and other metabolic disorders) (mean age 9 years, boys/girls = 5/7). Ultracentrifugation was used to separate blood plasma into the exosome fraction and the fraction without membrane vesicles. A quantitative analysis of the levels of mature microRNA-21-5p in plasma fractions was carried out by real-time polymerase chain reaction. **Results.** In the control group, age is not associated with either the levels of microRNA-21-5p in the exosome fraction, or with the levels of microRNA-21-5p in the supernatant fraction. In patients with DM1, the age is not associated with the level of microRNA-21-5p in the exosome fraction. In the supernatant fraction, the level of microRNA-21-5p negative correlated with the age of patients with DM1 ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,005$ ), as well as with the glycated hemoglobin level ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,045$ ). In children with DM1 aged 10 years and older, a 1,6-fold decrease ( $p = 0,026$ ) in the levels of microRNA-21-5p from the supernatant fraction compared to the control group is observed. There were no differences in the levels of microRNA-21-5p between the sex-different cohorts of children, both in the control group and among patients with diabetes mellitus. **Conclusions.** In 2–16-year-old children with DM1, levels of circulating extravesicular microRNA-21-5p correlate with age and the level of glycated hemoglobin. DM1 is accompanied by a decrease of circulating extravesicular microRNA-21-5p levels in 10–16 years old children.

**Key words:** circulating microRNA, age, children, type 1 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, exosomes, biomarkers

*For citation:* Kondratov KA, Melnik OV, Petrova TA, Fedorov AV, Nikitina IL, Artemeva IYu, Pervunina TM, Babenko AYU, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Levels of circulating microRNA-21-5p in children with type 1 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):597–603. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-597-603

## Введение

Дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии и прогрессировании осложнений при сахарном диабете [1–3]. В связи с этим необходимы надежные и неинвазивные биомаркеры функционирования эндотелиальных клеток. Одним из классов таких биомаркеров являются микроРНК.

МикроРНК — это нетранслируемые РНК, которые демонстрируют специфичный паттерн экспрессии, определяемый типом и состоянием клеток. Показано, что микроРНК участвуют в регуляции дифференцировки, апоптоза и реакции клеток на стресс [4, 5]. Такой контроль осуществляется посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [6]. МикроРНК выделяются клетками в физиологические жидкости в стабильной к деградации форме в составе мембранных везикул, в частности экзосом, или вне везикул в комплексах с белками [7]. Это делает микроРНК перспективными диагностическими маркерами ряда серьезных заболеваний человека [8]. Потенциальными кандидатами на роль ранних биомаркеров дисфункции эндотелия являются микроРНК, играющие ключевую роль в функционировании эндотелиальных клеток, в частности микроРНК-21-5р [9].

Следует учитывать, что наличие зависимости уровней циркулирующих микроРНК от таких параметров, как возраст, масса тела или пол обследуемых, может оказывать влияние на клиническую значимость выявленных отклонений. Поэтому информация о связи уровней циркулирующих микроРНК с этими характеристиками исследуемых индивидуумов необходима для корректной интерпретации их диагностического потенциала. В настоящее время такая связь для когорты пациентов детского возраста остается неизученной.

**Цель исследования** — определить уровни циркулирующей микроРНК-21-5р в различных фракциях плазмы крови у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и изучить их взаимосвязь с клинико-лабораторными характеристиками пациентов.

## Материалы и методы

Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями локального этического

комитета. В исследование было включено 12 пациентов с СД1, средний возраст  $12 \pm 3$  лет, гендерный состав: мальчики/девочки — 6/6, средний индекс массы тела  $19 \pm 3$  кг/м<sup>2</sup>. У всех детей сахарный диабет манифестировал большими симптомами (полиурия, полидипсия, снижение массы тела, слабость) с уровнем гликемии в дебюте 13–36 ммоль/л. На момент включения в исследование у пациентов регистрировались целевые значения артериального давления (в пределах нормы), повышенный уровень гликированного гемоглобина (7,3–12,5%), гиперхолестеринемия была зафиксирована у 4 из 12 больных, дислипидемия — у 5 больных, сенсорная форма диабетической дистальной полинейропатии — у 5 больных. Группу контроля составили 12 детей, у которых СД1 и другие метаболические нарушения не были диагностированы, средний возраст  $9 \pm 5$  лет, гендерный состав: мальчики/девочки — 5/7, средний индекс массы тела  $20 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты с СД1 и дети из контрольной группы не различались по возрасту ( $p = 0,147$ ). Дополнительные клинико-лабораторные характеристики пациентов с СД1 представлены в таблице.

Цельную кровь собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Плазму крови и ее фракции получали по описанной ранее методике [10]. С помощью ультрацентрифугирования при 100 000 g каждый образец плазмы был разделен на две фракции — фракцию осадка, содержащую экзосомы, и фракцию супернатанта, не содержащую мембранные везикулы.

Общую РНК из фракций плазмы выделяли с помощью реагента Тризол ЛС (LifeTechnologies, США) по описанной ранее методике [11]. Водные растворы РНК хранили при температуре  $-80$  °С.

Количественный анализ уровней зрелой микроРНК-21-5р проводили с помощью набора для детекции 000397 (LifeTechnologies, США). Обратную транскрипцию и амплификацию в реальном времени выполняли по описанным ранее методикам [11]. Относительные количества зрелых микроРНК определяли как  $2^{-\Delta\Delta Cq}$ , где  $Cq$  — значение цикла квантификации.

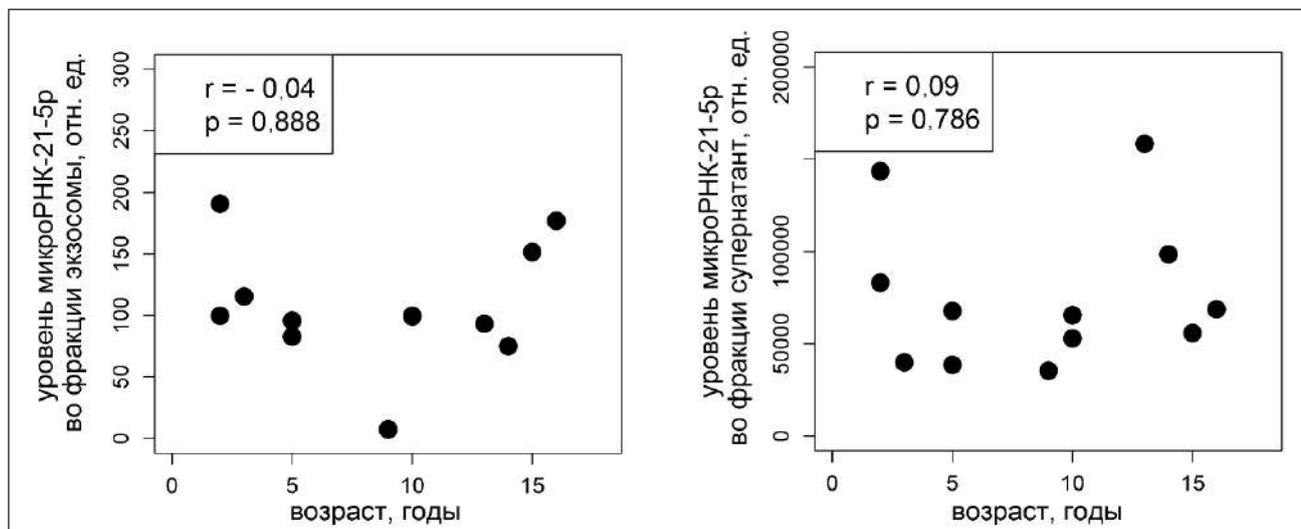
Статистический анализ и визуализацию результатов измерений проводили с помощью про-

Таблица

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Параметр	Значение (среднее $\pm$ стандартное отклонение)
Продолжительность заболевания, годы	$4,4 \pm 2,9$
Гликированный гемоглобин, %	$9,60 \pm 1,53$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,72 \pm 0,82$
Триглицериды, ммоль/л	$0,91 \pm 0,37$

**Рисунок 1. Связь возраста с уровнями микроРНК-21-5p во фракциях плазмы крови у контрольной группы**



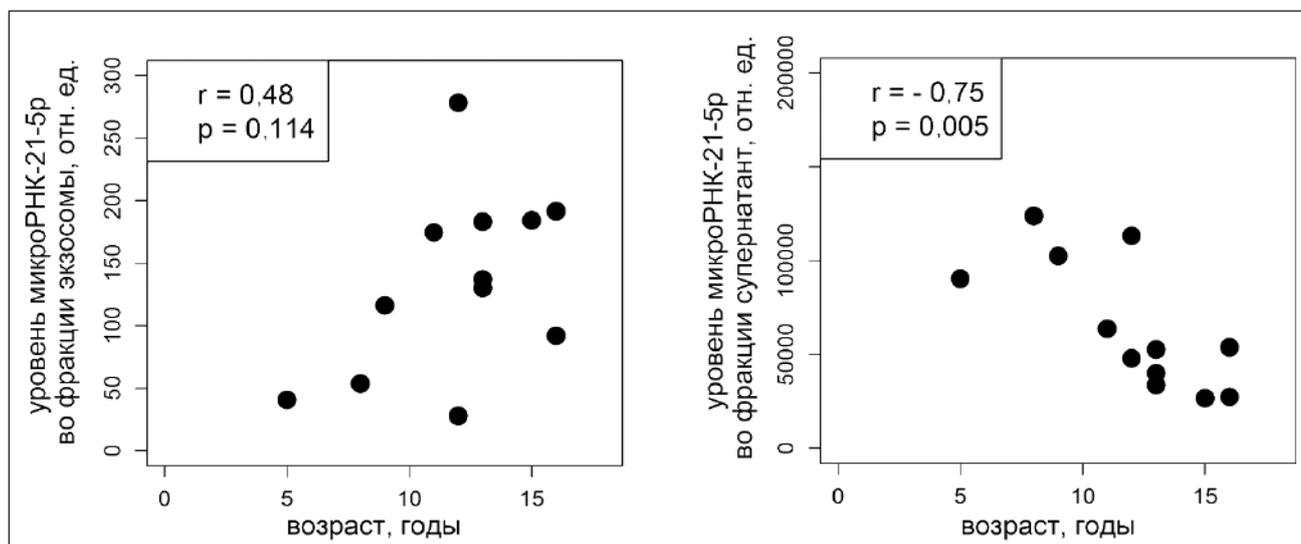
граммного пакета R версии 2.15.2. Для анализа различий уровней микроРНК между группами пациентов использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для исследования связи между параметрами использовали корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и его фактический уровень значимости (р-значение). Р-значение < 0,05 считали статистически значимым.

**Результаты**

При сравнении уровней микроРНК-21-5p, как из фракции супернатанта, так и из фракции экзосом, между контрольной группой и группой детей с СД1 статистически значимых различий выявлено не было. Не было обнаружено и статистически значимых различий в уровнях

микроРНК-21-5p между разнополыми группами детей — как в контрольной группе (фракция экзосомы:  $p = 0,334$ ; фракция супернатант:  $p = 0,092$ ), так и среди пациентов с СД1 (фракция экзосомы:  $p = 0,343$ ; фракция супернатант:  $p = 0,231$ ). Для количественной оценки связи характеристик индивидуумов и уровней циркулирующей в различных фракциях плазмы микроРНК-21-5p был применен корреляционный анализ. В контрольной группе не обнаружено статистически значимой связи возраста пациентов ни с уровнями микроРНК-21-5p во фракции экзосом ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,888$ ), ни с уровнями микроРНК-21-5p/во фракции супернатанта ( $r = 0,09$ ,  $p = 0,786$ ) (рис. 1). В группе детей с СД1 возраст не связан с уровнями микроРНК-21-5p во фракции экзосом ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,114$ ), тогда как во фракции супер-

**Рисунок 2. Связь возраста с уровнями микроРНК-21-5p во фракциях плазмы крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа**





лых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [17]. Результаты нашей работы показали, что у детей с СД1 в возрасте от 10 лет и старше наблюдается понижение уровней циркулирующей вневезикулярной микроРНК-21-5р. При этом у пациентов с СД1 уровни вневезикулярной микроРНК-21-5р обратно коррелируют с долей гликированного гемоглобина, но не с длительностью заболевания. Учитывая эти данные, можно предположить, что обнаруженная в настоящем исследовании обратная корреляция уровней микроРНК-21-5р и возраста детей с СД1 определяется факторами, связанными с течением заболевания. Так, дети старшего возраста имеют более высокий уровень гликированного гемоглобина, и понижение у них уровней циркулирующей микроРНК-21-5р может быть обусловлено гипергликемией, способной вызывать дисфункцию эндотелия.

В нашей работе не было выявлено различий в уровнях микроРНК-21-5р между группами детей разных полов, как в контроле, так и среди пациентов с СД1. В литературе описаны примеры циркулирующих микроРНК, уровни которых связаны с полом взрослых индивидуумов, однако число таких микроРНК значительно меньше тех, чьи уровни связаны с возрастом [12]. Предполагают, что гендерное различие в количестве клеток крови [18] вносит основной вклад в наблюдаемое явление [14]. Поэтому при планировании работы с циркулирующими микроРНК, имеющими высокий уровень экспрессии в клетках крови, особое внимание необходимо уделять гендерному составу исследуемых групп.

Следует отметить, что небольшое количество обследованных является ограничением данной работы, которая представляет поисковое пилотное исследование и, безусловно, требует проверки выявленных закономерностей на более крупных выборках пациентов.

### Выводы

У детей от 10 лет и старше СД1 сопровождается понижением уровней циркулирующей вневезикулярной микроРНК-21-5р. У пациентов с СД1 детской возрастной категории (2–16 лет) отмечается связь уровней циркулирующих во вневезикулярной фракции плазмы крови микроРНК-21-5р с возрастом и долей гликированного гемоглобина. Для учета подобных связей в исследованиях уровней циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров патологических состояний рекомендуется проводить пилотные эксперименты по анализу зависимости уровней этих биомолекул от базовых клинико-лабораторных характеристик пациентов.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17–75–30052). / The study was supported by the grant of Russian Science Foundation (project № 17–75–30052).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Grover-Paez F, Zavalza-Gomez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(1):1–10. doi:10.1016/j.diabres.2008.12.013
2. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;328(23):1676–85. doi:10.1056/NEJM199306103282306
3. Pomilio M, Mohn A, Verrotti A, Chiarelli F. Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(4):343–361.
4. Wang J, Liew OW, Richards AM, Chen YT. Overview of MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy, Fibrosis, and Apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):749.
5. LaPierre MP, Stoffel M. MicroRNAs as stress regulators in pancreatic beta cells and diabetes. *Mol Metab.* 2017;6(9):1010–1023.
6. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet.* 2010;11(9):597–610. doi:10.1038/nrg2843
7. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res.* 2012; 110(3):483–495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.247452
8. Reid G, Kirschner MB, van Zandwijk N. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(2):193–208. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.11.004
9. Hu J, Ni S, Cao Y, Zhang T, Wu T, Yin X et al. The angiogenic effect of microRNA-21 targeting TIMP3 through the regulation of MMP2 and MMP9. *PLoS One.* 2016;11(2): e0149537. doi:10.1371/journal.pone.0149537.
10. Кондратов К. А., Петрова Т. А., Михайловский В. Ю., Иванова А. Н., Костарева А. А., Федоров А. В. Изучение внеклеточных везикул, выделенных из плазмы крови, с помощью сканирующей электронной микроскопии низкого напряжения. *Цитология.* 2017;59(3):169–177. [Kondratov KA, Petrova TA, Mikhailovskii VU, Ivanova AN, Kostareva AA, Fedorov AV. Extracellular vesicles from blood plasma studied by low voltage scanning electron microscopy. *Tsitologiya = Cytology.* 2017; 59(3):169–177. doi:10.1134/S1990519X17030051. In Russian]
11. Kondratov K, Kurapeev D, Popov M, Sidorova M, Minasian S, Galagudza M et al. Heparinase treatment of heparin-contaminated plasma from coronary artery bypass grafting patients enables reliable quantification of microRNAs. *Biomolecular detection and quantification* 2016;8:9–14. doi:10.1016/j.bdq.2016.03.001
12. Meder B, Backes C, Haas J, Leidinger P, Stahler C, Großmann T et al. Influence of the confounding factors age and sex on microRNA profiles from peripheral blood. *Clin Chem.* 2014;60(9):1200–1208. doi:10.1373/clinchem.2014.224238
13. Noren Hooten N, Fitzpatrick M, Wood WH 3rd, De S, Ejiogu N, Zhang Y et al. Age-related changes in microRNA levels in serum. *Aging (Albany NY).* 2013;5(10):725–740. doi:10.18632/aging.100603

14. Ameling S, Kacprowski T, Chilukoti RK, Malsch C, Liebscher V, Suhre K et al. Associations of circulating plasma microRNAs with age, body mass index and sex in a population-based study. *BMC Med Genomics*. 2015;8:61. doi:10.1186/s12920-015-0136-7

15. Olivieri F, Spazzafumo L, Santini G, Lazzarini R, Albertini MC, Rippo MR et al. Age-related differences in the expression of circulating microRNAs: miR-21 as a new circulating marker of inflammaging. *Mech Ageing Dev*. 2012;133(11–12):675–685. doi:10.1016/j.mad.2012.09.004

16. Olivieri F, Bonafè M, Spazzafumo L, Gobbi M, Prattichizzo F, Recchioni R et al. Age- and glycemia-related miR-126–3p levels in plasma and endothelial cells. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(9):771–787. doi:10.18632/aging.100693

17. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*. 2010;107(6):810–817. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.226357

18. Ambayya A, Su AT, Osman NH, Nik-Samsudin NR, Khalid K, Chang KM et al. Haematological reference intervals in a multiethnic population. *PLoS One*. 2014;9(3): e91968. doi:10.1371/journal.pone.0091968

#### Информация об авторах

Кондратов Кирилл Александрович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мельник Олеся Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ хирургии наследственной и врожденной патологии Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петрова Татьяна Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Федоров Антон Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артемьева Ирина Юрьевна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры педиатрии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО СПбГУ;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ диabetологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

#### Author information

Kirill A. Kondratov, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Olesya V. Melnik, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Surgery for Hereditary and Congenital Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana A. Petrova, PhD in Biology Sciences, Researcher, Laboratory of Molecular Cardiology, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Anton V. Fedorov, PhD in Biology Sciences, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Irina L. Nikitina, MD, PhD, Head, Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Irina Yu. Artemeva, MD, Researcher, Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana M. Pervunina, MD, PhD, Head, Pediatrics Department, Almazov National Medical Research Centre; Assistant, Pediatrics department, Medical Faculty, St Petersburg State University;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Head, Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Eugene V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Almazov National Medical Research Centre; Head, Department of Internal Diseases, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

# Леркамен®

Лерканидипин

Первый лерканидипин,  
зарегистрированный в России\*



Лерканидипин –  
эффективное снижение АД  
и хорошая переносимость<sup>1,2,3</sup>

\*Даты государственной регистрации: инструкция по медицинскому применению Леркамен® 10 от 07.09.2009 (с внесенными изменениями к инструкции №1 от 14.05.2010, №2 от 09.04.2012, №3 от 11.09.2014) и Леркамен® 20 от 01.09.2008 (с внесенными изменениями к инструкции №1 от 17.11.2009, №2 от 14.05.2010, №3 от 09.04.2012, №4 от 01.12.2014)



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТН: Леркамен® 10, Леркамен® 20. 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. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: 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 надёжной 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. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008

Информация для специалистов здравоохранения.  
RU\_Lerc\_1\_2017 Одобрено 08.2017



000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, 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, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco J.L., Herranz L, Navarro-Cid J, Ruilope L.M. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elyse study. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br. J. Card., 2006; 13: 434-440.





**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, №28  
**Небилет®**

# Высокоселективный $\beta_1$ -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>



**Эффективное снижение АД<sup>2</sup>**



**Хорошая переносимость<sup>2</sup>**



**Благоприятное воздействие на метаболические показатели<sup>3</sup>**



**Один раз в сутки<sup>1</sup>  
Два механизма действия<sup>1</sup>  
Три показания: АГ,  
ИБС: профилактика приступов  
стенокардии напряжения;  
ХСН (в составе  
комбинированной терапии)<sup>1</sup>.**

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

**Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН:** небиволол. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный блокатор  $\beta_1$ -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, заливая 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; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая 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 БЛ1 «башня на набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12

Одобрено 01.2017 RU\_Neb\_20\_2016