

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

Либис Р. А. (Оренбург)

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. (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 международную
базу цитирования Scopus

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 — 5000 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,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

18+

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка:

www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Libis R. A. (Orenburg)

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)

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 included in Scopus.
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,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

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

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

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

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

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

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

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

Содержание:

- 6 Душина А. Г., Либис Р. А. **Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса**
- 15 Ионов М. В., Юдина Ю. С., Авдоница Н. Г., Емельянов И. В., Курапеев Д. И., Звартау Н. Э., Конради А. О. **Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект**
- 29 Полякова А. А., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Козленок А. В., Пыко С. А., Костарева А. А., Шляхто Е. В. **Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD**
- 41 Штегман О. А., Вырва П. В., Петрова М. М. **Предикторы наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса среди амбулаторных больных артериальной гипертензией с одышкой старше 60 лет**
- 48 Нагаева Г. А., Мамутов Р. Ш. **Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования РОКСИМ-Уз)**
- 57 Топузова М. П., Алексеева Т. М., Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Клочева Е. Г. **Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор)**
- 65 Баженова Е. А., Каронова Т. Л., Николайчук Е. И., Лозовая Т. А., Нифонтов С. Е., Листопад О. В., Козленок А. В., Березина А. В., Беляева О. Д., Ионин В. А., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. **Нарушение диастолической функции левого желудочка и антропометрические показатели у пациентов с абдоминальным ожирением**

Content:

- 6 Dushina A.G., Libis R.A. **Efficiency of combinations of calcium antagonist with renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction**
- 15 Ionov M.V., Yudina Yu.S., Avdonina N.G., Emelyanov I.V., Kurapeev D.I., Zvartau N.E., Konradi A.O. **Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project**
- 29 Poliakova A.A., Gudkova A.Ya., Krutikov A.N., Semernin E.N., Kozlenok A.V., Pyko S.A., Kostareva A.A., Shlyakhto E.V. **Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene**
- 41 Shtegman O.A., Virva P.V., Petrova M.M. **Predictors of presence of heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive outpatients with dyspnea**
- 48 Nagaeva G.A., Mamutov R.Sh. **Arterial hypertension as a risk factor of ischemic heart disease destabilization (fragment of RACSMI-UZ study)**
- 57 Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. **Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (review)**
- 65 Bazhenova E.A., Karonova T.L., Nikolaychuk E.I., Lozovaya T.A., Nifontov S.E., Listopad O.V., Kozlenok A.V., Berezina A.V., Belyaeva O.D., Ionin V.A., Berkovich O.A., Baranova E.I., Schlyakhto E.V. **Disorders of left ventricular diastolic function and anthropometric parameters in patients with abdominal obesity**

Содержание:

- 74 Вдовенко Д. В., Либис Р. А.
Показатели деформации миокарда и диастолическая функция левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса
- 81 Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Бутомо М. И., Власов Т. Д., Шляхто Е. В.
Эндотелиопротективный эффект лираглутида у больных сахарным диабетом 2-го типа
- 93 Ма И, Ионин В. А., Заславская Е. Л., Улитина А. С., Пантелеева А. А., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Баранова Е. И.
Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом
- 101 Хамитова А. Ф., Дождев С. С., Загидуллин Ш. З., Ионин В. А., Гареева Д. Ф., Загидуллин Н. Ш.
Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности
- 110 Звартау Н. Э., Вербицкая Е. В., Галанкин Т. Л., Конради А. О., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю.
Особенности антигипертензивной эффективности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана при артериальной гипертензии 1–2-й степени: дополнительный анализ результатов пре-regистрационного исследования в России
- 120 Котовская Ю. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.
Новые возможности улучшения контроля систолического артериального давления у пациентов пожилого возраста: в фокусе фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина.

Content:

- 74 Vdovenko D. V., Libis R. A. **The myocardial deformation and diastolic function of the left ventricle in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction**
- 81 Simanenkova A. V., Makarova M. N., Butomo M. I., Vlasov T. D., Shlyakhto E. V. **Endothelial protective effect of liraglutide in type 2 diabetes mellitus**
- 93 Ma Yi, Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Ulitina A. S., Panteleeva A. A., Belyaeva O. D., Pchelina S. N., Baranova E. I. **Polymorphic variants of G/C+915 transforming growth factor beta 1 and atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome**
- 101 Khamitova A. F., Dozhdev S. S., Zagidullin Sh. Z., Ionin V. A., Gareeva D. F., Zagidullin N. Sh. **Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction**
- 110 Zvartau N. E., Verbitskaya E. V., Galankin T. L., Konradi A. O., Khozyainova N. Yu., Samsonov M. Yu. **New angiotensin II receptor blocker fimasartan in mild-to-moderate hypertension: post-hoc analysis of results of registration trial in Russia**
- 120 Kotovskaya Yu. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. **New opportunities to improve systolic blood pressure control in elderly patients: focus on indapamide SR/amlodipine fixed dose combination**



Глубокоуважаемые читатели!

Хроническая сердечная недостаточность, несмотря на очевидные успехи фундаментальной и клинической медицины, по-прежнему остается одной из основных проблем кардиологии. Сердечная декомпенсация является исходом самых разных органических заболеваний — артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, пороков сердца, кардиомиопатий, воспалительных, токсических и дегенеративных поражений сердца и других. Именно поэтому данный номер журнала «Артериальная гипертензия» представляет читателям материалы по самым разным аспектам кардиологии. Это и «классические» проблемы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности, и вопросы прогнозирования течения и исходов декомпенсации сердца. Особое внимание специалистов в последнее время привлекает проблема хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, что не могло не найти отражения в представляемых читателям публикациях.

Ряд публикуемых в данном номере журнала статей традиционно посвящен изучению различных аспектов артериальной гипертензии — от изучения ее вклада в процесс дестабилизации течения ишемической

болезни сердца до новых подходов к оценке эффективности контроля уровня артериального давления и возможностей дистанционного консультирования пациентов. Несколько статей посвящены изучению взаимосвязи артериальной гипертензии и метаболических расстройств — актуальность данной проблемы по-прежнему высока, и новые данные, безусловно, будут интересны читателям журнала.

На страницах журнала нашлось место и для обсуждения актуальных клинических вопросов смежной патологии, и для обзорных статей.

Надеюсь, знакомство с очередным номером журнала будет приятным и полезным и его постоянным читателям, и тем, кто впервые будет знакомиться с материалами этого авторитетного издания.

С уважением,

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
Оренбургского государственного
медицинского университета,
член редколлегии журнала
Р. А. Либис

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.46:615.22

Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

А. Г. Душина, Р. А. Либис

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

Контактная информация:

Душина Алена Геннадьевна,
ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,
пр. Гагарина, д. 23, Оренбург,
Россия, 460040.
Тел.: +7(3532)35–70–15.
E-mail: al.dushina@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
09.04.17 и принята к печати 18.04.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить динамику клинического состояния, качества жизни и структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ФВ) при включении в стандартную схему лечения комбинации дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов к ангиотензину II). **Материалы и методы.** Обследовано 104 пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ (ФВ > 50%) I–IIА стадии, I–III функционального класса, которые в зависимости от особенностей терапии были разделены на три группы: первая группа (37 пациентов) получала свободную комбинацию амлодипина (средняя доза $6,9 \pm 2,1$ мг/сут) и периндоприла аргинина (средняя доза $12,3 \pm 2,9$ мг/сут), вторая (37 пациентов) — свободную комбинацию S (-) амлодипина (средняя доза $3,2 \pm 1,1$ мг/сут) и валсартана (средняя доза $130,8 \pm 38,8$ мг/сут), третья — контрольная группа (30 пациентов) — стандартную терапию хронической сердечной недостаточности в соответствии с Национальными рекомендациями. Обследование всех пациентов осуществлялось исходно и через 12 недель и включало оценку клинического статуса, качества жизни с помощью Миннесотского опросника, проведение теста с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, стандартное эхокардиографическое исследование и определение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в гепаринизированной венозной крови. **Результаты и выводы.** Во всех группах отмечено уменьшение выраженности клинической симптоматики хронической сердечной недостаточности, улучшение переносимости физической нагрузки, повышение уровня качества жизни, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Более выраженное улучшение результатов теста с 6-минутной ходьбой и уменьшение степени гипертрофии миокарда левого желудочка наблюдалось в группе пациентов, получающих блока-

тор рецепторов к ангиотензину II и антагонист кальция, улучшение диастолической функции — в группе пациентов, получающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и антагонист кальция.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, антагонист кальция, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Для цитирования: Душина А. Г., Либис Р. А. Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):6–14. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-6-14

Efficiency of combinations of calcium antagonist with renin-angiotensin- aldosterone system blockers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

A. G. Dushina, R. A. Libis
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Alena G. Dushina,
Orenburg State Medical University,
23 Gagarin avenue, Orenburg,
460040 Russia.
Phone: +7(3532)35–70–15.
E-mail: al.dushina@yandex.ru

*Received 9 April 2017;
accepted 18 April 2017.*

Abstract

Objective. To estimate changes in clinical status, quality of life, structural and functional myocardial parameters in patients with early stages of chronic heart failure with preserved ejection fraction (EF) with the combination treatment by calcium antagonist and renin-angiotensin-aldosterone system blocker (angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker). **Design and methods.** We examined 104 patients with chronic heart failure with preserved EF (EF > 50%). All patients were divided into three groups: the first group (n = 37) was treated by combination of amlodipin (average dose 6,9 ± 2,1 mg/day) and perindopril arginine (average dose 12,3 ± 2,9 mg/day), the second group (n = 37) — by combination of S (-) amlodipin (average dose 3,2 ± 1,1 mg/day) and valsartan (average dose 130,8 ± 38,8 mg/day), the third control group (n = 30) — by standard therapy of chronic heart failure. All patients underwent full examination at baseline and in 12 weeks, including clinical status, the level of N-terminal brain natriuretic propeptide, quality of life by Minnesota questionnaire, 6-minute walk test, electrocardiogram monitoring, and heart ultrasound. **Results and conclusions.** Decrease in clinical manifestations and symptoms of chronic heart failure, improvement of exercise tolerance, increase in quality of life, regress of myocardial hypertrophy were found in all groups. Increased exercise tolerance and reduction in the degree of myocardial hypertrophy was the most expressed in the first group (calcium antagonist + angiotensin II receptor blocker), improvement of diastolic function — in the second group (calcium antagonist + angiotensin converting enzyme inhibitor).

Key words: chronic heart failure with preserved ejection fraction, calcium antagonist, renin-angiotensin-aldosterone system blockers

For citation: Dushina AG, Libis RA. Efficiency of combinations of calcium antagonist with renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):6–14. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-6-14

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является неизбежным исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время около 1–2% взрослого населения в развитых странах имеют ХСН с преобладанием риска > 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [1], и в ближайшие 20 лет ожидается увеличение распространенности ХСН на 25% [2].

Сегодня принято разделять пациентов с сердечной недостаточностью на основе фракции выброса (ФВ), что имеет большое значение в связи с различными причинами, лежащими в основе патологии, и ответом на проводимую терапию [3]. Согласно данным многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН в России, количество пациентов с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ) при использовании критерия > 50% составляет 56,8%. По существующим прогнозам, уже к 2020 году число больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ возрастет до 80% [4]. Все это позволяет говорить о ХСН с сохраненной фракцией выброса (СФВ) (ХСН-СФВ) как о неинфекционной эпидемии XXI века [5].

Несмотря на столь широкое распространение, до сих пор нет лечения пациентов с ХСН-СФВ, которое снижало бы заболеваемость и смертность [6].

Так как в большинстве случаев в основе ХСН-СФВ лежит диастолическая дисфункция (ДД), идеальными для длительного лечения представляются средства, способные улучшать активное расслабление и растяжимость миокарда [7]. Комбинация дигидропиридинового антагониста кальция (АК) и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА II) — представляется в этом отношении перспективной, так как оказывает комплексное действие на ДД.

Цель исследования — оценить динамику клинического состояния, качества жизни и структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ при включении в стандартную схему лечения комбинации дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора РААС (ИАПФ/БРА II).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 104 пациента, соответствующие следующим критериям: 1) информированное согласие на участие; 2) возраст от 40 до 80 лет; 3) диагноз ХСН-СФВ (ФВ > 50%)

I–IIА стадии, I–III функционального класса (ФК), развившейся на фоне артериальной гипертензии или артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца. Диагноз ХСН-СФВ устанавливался на основе существующих Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [8].

Критериями исключения из исследования были: прием изучаемой комбинации на момент включения; гиперчувствительность к препаратам изучаемой комбинации; исходная артериальная гипотензия (артериальное давление < 100 мм рт. ст.); острое коронарное событие в течение трех последних месяцев; гемодинамически значимый врожденный или приобретенный порок сердца; гемодинамически значимые нарушения ритма; воспалительное поражение сердца любого генеза (эндокардит, миокардит, перикардит); ХСН IV ФК; тяжелая легочная, почечная или печеночная патология; любое состояние с предполагаемой продолжительностью жизни менее 3 лет; беременность; кормление грудью; психические расстройства.

Методом простой рандомизации все пациенты были разделены на три группы (две исследуемые и контрольная), сопоставимые по полу, возрасту, этиологии, стадии и степени выраженности сердечной недостаточности. В первую группу были включены 37 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии ХСН была добавлена свободная комбинация амлодипина (средняя доза $6,9 \pm 2,1$ мг/сут) и периндоприла аргинина (средняя доза $12,3 \pm 2,9$ мг/сут), во вторую — 37 пациентов, получающих свободную комбинацию S (-) амлодипина (средняя доза $3,2 \pm 1,1$ мг/сут) и валсартана (средняя доза $130,8 \pm 38,8$ мг/сут). Контрольную группу составили 30 пациентов, которые находились на стандартной лекарственной терапии в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [8]. Общая клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Обследование всех пациентов осуществляли исходно и через $13,2 \pm 1,1$ недели (минимальный срок наблюдения — 12 недель).

Проводили общеклиническое обследование с оценкой тяжести ХСН в баллах по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (Cody R., 1993 в модификации Мареева В.Ю., 2000), оценку качества жизни с помощью Миннесотского опросника «Жизнь пациента с ХСН» [9], тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, стандартное эхокардиографическое исследование в одномерном (М), двухмерном (В) и доплеровском (Д) режимах

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Показатель	I группа (ИАПФ + АКК) (n = 37)	II группа (БРА II + АКК) (n = 37)	Контроль (n = 30)
Возраст, годы (M ± SD)	58,9 ± 7,4	61,2 ± 8,2	61,5 ± 6,2
Пол (мужчины/женщины), n (%)	10 (27,0)/ 27 (73,0)	15 (40,5)/ 22 (49,5)	7 (23,3)/ 23 (76,7)
Этиология ХСН-СФВ, n (%):			
АГ	16 (43,2)	21 (56,8)	9 (30,0)
АГ + ИБС	21 (56,8)	16 (43,2)	21 (70,0)
ФК ХСН, n (%):			
I	10 (27,0)	12 (32,4)	10 (33,3)
II	22 (59,5)	20 (54,1)	18 (60,0)
III	5 (13,5)	5 (13,5)	2 (6,7)
Степень АГ, n (%):			
1	0 (0)	1 (2,7)	3 (10,0)
2	12 (32,4)	10 (27,0)	11 (36,7)
3	25 (67,6)	26 (70,3)	16 (53,3)
ПИКС, n (%)	7 (18,9)	5 (13,5)	4 (13,3)
СД, n (%)	5 (13,5)	9 (24,3)	5 (16,7)

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; ХСН-СФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет.

на аппарате SonoScape 8000 (Корея), определение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в гепаринизированной венозной крови.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) измерялись следующие показатели: размер правого предсердия (мм), правого желудочка (мм), левого предсердия (мм), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ, конечно-систолический размер (мм) и конечно-диастолический размер (мм) ЛЖ, ФВ. Масса миокарда ЛЖ (г), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м²), относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывались по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку с измерением скорости раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения, времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс) и диастолического наполнения (DT, мс).

В зависимости от параметров трансмитрального диастолического кровотока выделяли три типа нарушения диастолической функции [10]:

- тип «замедленной релаксации»: $E/A < 1,0$; $IVRT > 90-100$ мс; $DT > 220$ мс;
- «псевдонормальный» тип: $E/A \geq 1,0$; $IVRT > 70$ мс; $DT > 150$ мс;
- «рестриктивный» тип: $E/A \geq 2,0$; $IVRT < 70$ мс; $DT < 150$ мс.

Но так как на оценку трансмитрального кровотока не всегда можно полагаться, учитывалось наличие других эхокардиографических параметров, ассоциированных с ДД. Так, доказательством наличия ДД могут быть: концентрическая гипертрофия [11], увеличение ИММ ЛЖ > 122 г/м² у женщин и > 149 г/м² у мужчин [12], увеличение размеров левого предсердия на фоне интактного атриовентрикулярного клапана [13, 14].

Уровень NT-proBNP в гепаринизированной венозной крови определялся с помощью тест-полосок Roche Cardiac proBNP⁺ на анализаторе Cobas h 232. Учитывая, что в исследование включались амбулаторные пациенты, как правило, с постепенным нарастанием симптомов ХСН, за пороговое значение был принят уровень NT-proBNP более 125 пг/мл [8].

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.1. С помощью критерия Шапиро–Уилка определяли тип распределения переменных. Количественные показатели, характеризующиеся нормальным распределением, были представлены в виде $M \pm SD$, при ненормальном распределении данные представлены в виде $M_c [LQ; UQ]$. Для качественных признаков рассчитывалась абсолютная и относительная частота встречаемости (n, %). Сравнение количественных, нормально распределенных признаков проводилось с использованием параметрических методов (t-критерий для

зависимых и независимых выборок), для остальных признаков значимость различий оценивалась непараметрическими методами (критерий Вилкоксона в зависимых группах, критерий Манна–Уитни в независимых группах). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и их обсуждение

Обследовано 104 пациента с ХСН-СФВ (ФВ $> 50\%$) I–IIА стадии, I–III ФК в возрасте от 47 до 77 лет (средний возраст $60,5 \pm 7,4$ года).

На протяжении наблюдения все пациенты получали адекватное лечение ХСН и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе проводилась коррекция доз антигипертензивных препаратов до достижения целевых значений артериального давления (менее 140/90 мм рт. ст.). Терапия, наиболее часто принимаемая пациентами в ходе исследования, представлена в таблице 2.

Исходно среднее значение систолического артериального давления в I группе было $150,1 \pm 13,2$ мм рт. ст., диастолического — $93,1 \pm 5,3$ мм рт. ст., во II группе — $152,8 \pm 12,4$ и $94,2 \pm 6,6$ мм рт. ст., в III группе — $149,4 \pm 14,7$ и $92,8 \pm 6,9$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). На фоне проводимой терапии показатели снизились и состави-

ли: $126,5 \pm 8,7$ и $84,3 \pm 6,4$ мм рт. ст. в I группе, $129,1 \pm 9,7$ и $85,3 \pm 5,6$ мм рт. ст. во II группе, $128,6 \pm 9,1$ и $85,9 \pm 5,3$ мм рт. ст. в III группе ($p > 0,05$).

В течение исследования проводился контроль частоты сердечных сокращений, наджелудочковой и желудочковой эктопической активности. Средняя частота сердечных сокращений днем в группах соответственно составила $72,5 \pm 8,1$, $76,2 \pm 9,2$ и $75,3 \pm 8,6$ в минуту, ночью — $63,3 \pm 6,4$, $61,8 \pm 9,1$ и $63,8 \pm 7,2$ в минуту и значимо не менялась. Значимых изменений в количестве желудочковых и наджелудочковых экстрасистол во время наблюдения также получено не было.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по динамике клинических симптомов ХСН-СФВ, переносимости физической нагрузки, также учитывалось изменение уровня качества жизни и морфофункциональных показателей миокарда.

В таблице 3 представлены данные балльной оценки клинического состояния пациентов с ХСН-СФВ исходно и через 12 недель лечения. Значимое улучшение клинического состояния (уменьшение одышки, утомляемости, сердцебиения), уменьшение объективных признаков ХСН (застойных хрипов в легких, пастозности и отеков ног, гепатомегалии) наблюдалось во всех группах, что сопровожда-

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЯ КЛАССОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (%)

Таблица 2

Класс лекарственных препаратов	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Группа лекарственных препаратов			
ИАПФ/БРА II	100	100	60/40
АКК	100	100	0
β -адреноблокаторы	64,9	73,0	76,7
Диуретики	24,3	24,3	50,0
Антиагреганты	54,1	56,8	56,7
Статины	40,5	37,8	40,0
Цитопротекторы (триметазидин)	16,2	21,6	23,3

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II.

ТАБЛИЦА 3
ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ШКАЛЕ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$

Таблица 3

ШОКС, баллы	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Исходно	4,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]
После лечения	2,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [1,5; 3,0]*	2,0 [2,0; 3,0]*
Δ , %	-50,0 [-50,0; -33,3]**	-50,0 [-50,0; -31,0]**	-33,3 [-33,3; 0,0]

Примечание: ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4

**ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА
С ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ, М ± SD**

Тест с 6-минутной ходьбой, м	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Исходно	402,8 ± 76,0	388,9 ± 87,8	384,1 ± 66,4
После лечения	424,3 ± 105,5*	439,5 ± 98,4*	407,0 ± 70,3*
Δ, %	6,3 ± 19,5	11,6 ± 8,4**	6,6 ± 10,6

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖГРУППОВОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, M_e [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Качество жизни в целом, Δ, %	-25,0 [-35,2; -3,8]	-26,0 [-44,0; 0,0]	-26,8 [-33,3; -18,2]
Физический компонент, Δ, %	-21,0 [-29,6; 7,7]	-20,1 [-50,0; 0,0]	-17,0 [-25,0; 0,0]
Социально-экономический компонент, Δ, %	-22,2 [-38,1; 0,0]*	-29,3 [-41,7; 0,0]	-43,1 [-46,7; -16,7]
Психоэмоциональный компонент, Δ, %	-29,3 [-50,0; 0,0]	-23,4 [-50,0; 0,0]	-33,3 [-50,0; 0,0]

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

лось уменьшением количества набранных баллов по ШОКС. Однако положительная динамика в I и II группе была сопоставимой и существенно более выраженной по сравнению с группой контроля.

Объективно оценить переносимость физической нагрузки позволяет тест с 6-минутной ходьбой. Результаты, полученные в ходе исследования, продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке во всех группах (табл. 4). Нельзя не отметить, что эти изменения были более значимы в группе пациентов, получающих комбинацию БРА II и АК.

Начиная с 90-х годов XX века, все большее внимание уделяется оценке качества жизни при сердечно-сосудистых заболеваниях [15]. Качество жизни можно рассматривать как самостоятельную характеристику самочувствия больного и эффективности терапии, дополняющую традиционный анализ объективных клинических и инструментальных данных [16]. Оценка показателей Миннесотского опросника у всех пациентов в ходе динамического наблюдения показала существенное улучшение качества жизни (табл. 5).

На фоне лечения происходило снижение как медианы качества жизни в целом, так и медиан отдельных его компонентов (физического, социально-

экономического, психоэмоционального). Значимых различий по влиянию на качество жизни и его составляющие между группами получено не было. Исключение составила I группа, в которой влияние терапии на социально-экономический компонент было меньше, чем в группе контроля.

Всем пациентам исходно и через 12 недель лечения проводилось ЭхоКГ исследование. Анализ морфологии сердца, а также систолической и диастолической функции выявил ряд различий в ответ на проводимое лечение (табл. 6).

Среди параметров, характеризующих диастолическую функцию, значимые изменения были отмечены только в I (уменьшение времени изоволюмического расслабления) и контрольной (увеличение скорости раннего диастолического наполнения) группе, в то время как у пациентов II группы показатели трансмитрального кровотока остались неизменными. Конечно-диастолический размер ЛЖ, также косвенно отражающий состояние диастолической функции, значительно уменьшился на фоне терапии только у пациентов, получающих комбинацию ИАПФ и АК дополнительно к стандартной терапии.

Как известно, риск кардиоваскулярных осложнений и внезапной смерти у пациентов с артериаль-

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА, М ± SD

Показатель	I группа (ИАПФ + АКК)		II группа (БРА II + АКК)		Контроль	
	Исходно	После лечения	Исходно	Исходно	После лечения	Исходно
ФВ, %	65,2 ± 8,3	66,5 ± 8,9	65,4 ± 8,3	63,8 ± 6,9	67,0 ± 6,6	69,0 ± 6,4
ПЖ, мм	31,9 ± 2,7	31,4 ± 2,7	31,0 ± 3,5	31,9 ± 3,0	32,0 ± 2,3	30,8 ± 3,0*
ПП, мм	50,7 ± 3,4	50,6 ± 2,9	50,1 ± 5,9	52,0 ± 6,1	50,0 ± 3,9	48,3 ± 4,8
ЛП, мм	51,7 ± 7,3	52,7 ± 4,5	51,3 ± 7,9	54,1 ± 6,0	51,3 ± 5,3	52,0 ± 4,1
КДР, мм	51,9 ± 5,3	50,7 ± 5,1*	52,8 ± 4,3	53,2 ± 4,7	51,2 ± 5,0	51,2 ± 4,8
КСР, мм	33,5 ± 6,2	32,3 ± 6,2	33,9 ± 5,3	34,4 ± 5,0	32,4 ± 5,0	31,5 ± 4,9
МЖП, мм	13,3 ± 1,6	12,9 ± 1,1*	13,7 ± 1,5	13,2 ± 1,1*	13,0 ± 1,2	12,6 ± 1,0*
ЗС, мм	11,7 ± 1,4	11,4 ± 1,6	12,3 ± 1,3	11,9 ± 1,0*	11,4 ± 1,3	11,2 ± 1,1
ОТС	0,48 ± 0,07	0,48 ± 0,07	0,50 ± 0,06	0,47 ± 0,05*	0,48 ± 0,05	0,47 ± 0,05
ИММ ЛЖ, г/м ²	138,4 ± 23,5	127,1 ± 21,5*	151,3 ± 25,2	144,9 ± 22,8*	134,1 ± 25,7	131,8 ± 24,3
Е, см/сек	0,56 ± 0,16	0,65 ± 0,16	0,53 ± 0,16	0,58 ± 0,30	0,57 ± 0,13	0,59 ± 0,11*
А, см/сек	0,7 ± 0,18	0,66 ± 0,12	0,76 ± 0,18	0,74 ± 0,26	0,72 ± 0,18	0,70 ± 0,14
Е/А	0,87 ± 0,47	1,02 ± 0,36	0,73 ± 0,28	0,83 ± 0,44	0,86 ± 0,37	0,88 ± 0,23
IVRT, мс	119,3 ± 17,1	114,7 ± 46,4*	115,1 ± 20,9	122,2 ± 46,4	124,0 ± 27,0	111,1 ± 20,9
DT, мс	247,9 ± 70,5	242,6 ± 51,9	238,7 ± 57,5	236,1 ± 76,7	276,8 ± 60,7	281,7 ± 65,3

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ОТС — относительная толщина стенки; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

ной гипертензией коррелирует с массой миокарда ЛЖ [17]. Регресс гипертрофии миокарда в большей степени происходил у пациентов II группы и характеризовался уменьшением толщины МЖП, ЗС, ОТС и ИММ ЛЖ, в то время как в группе контроля снижалась лишь толщина МЖП на фоне приема лекарственных препаратов. В I группе отмечены изменения толщины МЖП и ИММ ЛЖ.

При включении в схему лечения изучаемой комбинации изменений в размерах полостей сердца, систолической функции зафиксировано не было.

Так как во всех группах отмечалось уменьшение толщины МЖП, проведено межгрупповое сравнение динамики данного показателя. Анализ выявил преимущества II группы по влиянию на толщину МЖП: динамика в I, II и контрольной группе соответственно составила $-3,4 \pm 3,1$, $-4,0 \pm 1,2$, $-2,9 \pm 1,5$ %.

Различий по влиянию на ИММ ЛЖ между I и II группой получено не было: $-7,0 \pm 9,1$ и $-4,3 \pm 13,4$ % при $p > 0,05$.

На момент начала лечения у абсолютного большинства пациентов (100 %) выявлены признаки ДД. Именно ДД отводится ведущая роль в развитии

ХСН-СФВ. При распределении типов ДД исходно нарушения по гипертрофическому типу были у 64,9, 78,4 и 56,7 % пациентов, по псевдонормальному — у 32,4, 21,6 и 43,3 % пациентов в I, II и контрольной группах соответственно. Рестриктивный тип был зафиксирован только в I группе у одного пациента (2,7%). На фоне лечения соотношение типов ДД значительно изменилось в I и II группе: доля пациентов с гипертрофическим типом уменьшилась и соответственно составила 45,9 и 70,3 %, в то время как количество пациентов с псевдонормальным типом возросло — 51,4 и 45,9 %. Выявлен один новый случай рестриктивной ДД у пациента, получающего БРА II и АК. В контрольной группе распределение существенно не изменилось: 60,0 и 40,0 % для пациентов с гипертрофическим и псевдонормальным типом.

Оценка трансмитрального диастолического кровотока не всегда позволяет отдифференцировать псевдонормализацию диастолической функции, при которой спектр трансмитрального потока приобретает «нормальный» вид. Учитывая значимое уменьшение степени гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп, нельзя исключить,

что изменения, выявленные при оценке диастолической функции, имели тенденцию к нормализации, но в силу ограниченных возможностей метода были отнесены к псевдонормальному типу ДД.

Определение типа ремоделирования миокарда ЛЖ имеет большое прогностическое значение, так как позволяет оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ геометрических моделей миокарда ЛЖ указывает на преобладание концентрической гипертрофии во всех группах. Так, на момент начала лечения данный тип ремоделирования наблюдался у 62,2% пациентов в I группе, у 91,9% — во II и 53,3% — в группе контроля. Остальные модели архитектоники ЛЖ встречались реже, их распространенность в группах соответственно составила: 18,9, 5,4, 23,3% — для эксцентрической гипертрофии и 13,5, 2,7, 16,7% — для концентрического ремоделирования. Нормальная модель ЛЖ была отмечена только у 5,4% пациентов в I группе и у 6,7% — в контрольной.

На фоне проводимого лечения и динамического изменения структурно-функциональных показателей миокарда произошло перераспределение и геометрических моделей ЛЖ. В I, II и I контрольной группе доля пациентов с концентрической гипертрофией соответственно составила 54,1; 64,9; 53,3%, с эксцентрической гипертрофией — 18,9; 27,0; 30,0%, с концентрическим ремоделированием — 18,9; 8,1; 13,4%, нормальная модель наблюдалась у 8,1% пациентов в I группе и у 3,3% — в группе контроля.

Концентрическая гипертрофия ЛЖ является самым прогностически неблагоприятным типом структурно-функциональной перестройки миокарда, с которым связано наибольшее число сердечно-сосудистых осложнений [13]. Как видно из полученных данных, только лечение в исследуемых группах приводило к уменьшению доли пациентов с данным типом ремоделирования, в группе контроля их число осталось неизменным.

Столь быстрая динамика показателей ремоделирования миокарда у пациентов I и II группы уже через 12 недель лечения, вероятно, объясняется взаимодополняющим действием компонентов изучаемой комбинации. Помимо уменьшения пре- и постнагрузки, увеличение которой является пусковым механизмом для развития гипертрофии миокарда, данная комбинация вызывает регресс уже имеющихся изменений, блокируя РААС и кальциевый механизм гипертрофии.

Выводы

1. Использование комбинации дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора РААС

(ИАПФ / БРА II) у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ в течение 12 недель приводит к уменьшению выраженности клинической симптоматики, улучшению переносимости физической нагрузки, повышению уровня качества жизни, а также к регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ.

2. У пациентов с ХСН-СФВ, получающих БРА II и дигидропиридиновый АК дополнительно к стандартной терапии, через 12 недель лечения отмечается более выраженное повышение толерантности к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой и уменьшение степени гипертрофии миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами, получающими ИАПФ и дигидропиридиновый АК.

3. Использование ИАПФ совместно с АК у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ имело преимущества перед комбинацией БРА II с АК по влиянию на диастолическую функцию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
2. Headenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–44.
3. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Failure*. 2014;2(2):97–112.
4. Мареев В. Ю. Вклад нарушения диастолы в формирование и прогрессирование сердечно-сосудистого континуума. Сердце. Образовательное приложение: сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка — эпидемия XXI века. 2010;2:1–5. [Mareev VYu. Contribution of diastolic dysfunction in formation and progressing of cardiovascular continuum. *Heart. Educational application: heart failure with preserved systolic function of left ventricle — epidemic of the 21st century*. 2010;2:1–5. In Russian].
5. Lüscher TF. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. *Eur Heart J*. 2015;36(7):395–97.
6. 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. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
7. Ha J-W, Oh JK. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;17(3):86–95.
8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [SEHF, RSC and RMSM national guidelines on chronic heart failure diagnostics

and treatment (fourth revision). Serdechnaja nedostatochnost' = Heart Failure. 2013;14(7):379–472. In Russian].

9. Rector TS, Francis GS, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart Failure. 1987;10:198–209.

10. Spirito P, Maron BJ, Bellotti P, Chiarella F, Vecchio C. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of pulsed Doppler ultrasound and digitized M-mode echocardiography. Am J Cardiol. 1986;58(9):837–43.

11. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation. 2001;104(7):779–82.

12. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(20):2539–50.

13. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. J Am Coll Cardiol. 1993;22(7):1972–82.

14. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. Am J Cardiol. 2002;90(12):1284–89.

15. Коц Я. И., Либис Р. А. Качество жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 1993; 33(5):66–72. [Kots YaI, Libis RA. Life quality in patients with cardiovascular diseases. Kardiologiya. 1993;33(5):66–72. In Russian].

16. Беленков Ю. Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 1993;33(2):85–8. [Belenkov YuN. Definition of life quality in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 1993;33(2):85–8. In Russian].

17. Dame B, Girerd X, Safar ME, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension. 1989;13(4):392–400.

18. Конради А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005;11(2):105–9. [Konradi AO. Treatment of arterial hypertension in special groups of patients. Hypertrophy of the left ventricle. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2005;11(2):105–9. In Russian].

Информация об авторах

Душина Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии имени Р. Г. Межебовского ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени Р. Г. Межебовского ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Author information

Alena G. Dushina, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University.

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

Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект

М. В. Ионов^{1,2}, Ю. С. Юдина¹, Н. Г. Авдонина¹,
И. В. Емельянов¹, Д. И. Курапеев^{1,2},
Н. Э. Звартау^{1,2}, А. О. Конради^{1,2}

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

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел./факс: +7(812)703–37–56.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
30.10.17 и принята к печати 01.12.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить антигипертензивную эффективность и пациент-ориентированные конечные точки при телемониторировании артериального давления (АД) и дистанционном консультировании (ТМДК) больных неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Были разработаны программы ТМДК с продолжительностью наблюдения 1, 3, 6, 12 месяцев (с обязательными начальным и заключительными очными визитами). Отношение к ТМДК оценивалось по предварительному опросу врачей-кардиологов ($n = 73$) и пациентов с АГ ($n = 540$), обратившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (НМИЦ им. В. А. Алмазова). Пациенты с неконтролируемой АГ, подписавшие информированное согласие, включались в группу вмешательства (ТМДК), группа контроля подбиралась по полу, возрасту и тяжести АГ; последним давались стандартные рекомендации (очные амбулаторные визиты 1 раз в 3 месяца). У всех пациентов была исключена серьезная сопутствующая патология, требующая частого очного наблюдения. На первом визите к врачу с пациентами из группы ТМДК проводился технический инструктаж по ведению дневника самоконтроля АД и общению с врачом с использованием мобильного приложения и веб-сайта. На первом и заключительном визитах к врачу у всех пациентов определялся «офисный» уровень АД; в группе ТМДК оценивались время достижения целевого уровня АД, частота и причины консультаций, для оценки пациент-ориентированных конечных точек пациенты заполняли опросники «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS) и SF-36 на первом и заключительном визитах. **Результаты.** По результатам опроса 12 (16%) из 73 врачей-кардиологов стационарного и амбулаторного звена НМИЦ им. В. А. Алмазова и 184 (34%) из 540 пациентов с АГ отнеслись положительно к ТМДК. Большинство пациентов ($n = 129$; 70%) выбрали трехмесячную программу наблюдения. Из них завершили 3 месяца наблюдения 110 пациентов (74 мужчины и 36 женщин, средний возраст $51,2 \pm 17,0$ года); группу контроля составили 80 больных, сопоставимых по полу, возрасту и исходному

уровню АД. Спустя 3 месяца в группе ТМДК отмечалось более выраженное снижение «офисного» систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД по сравнению с группой контроля: $\Delta -22 \pm 12,4$ мм рт. ст. против $\Delta -8,6 \pm 22,4$ мм рт. ст. для САД ($p = 0,005$) и $\Delta -13,6 \pm 10,8$ мм рт. ст. против $\Delta -7 \pm 11,3$ мм рт. ст. для ДАД ($p = 0,02$). На заключительном очном визите целевого уровня «офисного» АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) удалось достичь у 82 пациентов (75%) в группе ТМДК и у 16 пациентов (20%) в группе контроля ($\chi^2 = 20,8$; $p < 0,01$). За весь срок наблюдения удаленные консультации, по меньшей мере однократно, потребовались всем пациентам в группе ТМДК, в 36 случаях (33%) причиной послужила необходимость коррекции антигипертензивной терапии. Оценка пациент-ориентированных конечных точек показала, что в группе ТМДК отмечалось снижение выраженности тревоги и депрессии по HADS ($-1,2$ и $-1,8$ балла соответственно; $p < 0,05$), существенное улучшение физического благополучия ($+9 \pm 3,3$ балла по SF-36; $p = 0,04$). **Заключение.** Результаты пилотного исследования показали, что простая и безопасная программа ТМДК для пациентов с неконтролируемой АГ применима в ежедневной клинической практике, эффективнее стандартного подхода и улучшает пациент-ориентированные исходы, однако требует дополнительных мер для более широкого внедрения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, самоконтроль артериального давления, пациент-ориентированные конечные точки, телемедицина, телемониторирование, приверженность

Для цитирования: Ионов М. В., Юдина Ю. С., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Курапеев Д. И., Звартан Н. Э., Конради А. О. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):15–28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28

Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project

M. V. Ionov^{1,2}, Yu. S. Yudina¹, N. G. Avdonina¹,
I. V. Emelyanov¹, D. I. Kurapeev^{1,2},
N. E. Zvartau^{1,2}, A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Ionov,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str, St Petersburg,
Russia, 197341.
Phone/Fax: +7(812)702–37–56.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Received 30 October 2017;
accepted 1 December 2017.

Abstract

Objective. To evaluate patient-oriented endpoints and antihypertensive effectiveness of blood pressure (BP) monitoring and distant counseling (TMDC) among outpatients with uncontrolled hypertension (HTN). **Design and methods.** Programs of TMDC with different duration of follow-up (1, 3, 6, 12 months) were developed (with obligatory initial and final clinic visits). The demand in TMDC was assessed by a preliminary survey among cardiologists ($n = 73$) and hypertensive patients ($n = 540$) referred to Almazov National Medical Research Centre. Patients with uncontrolled HTN who signed informed consent were enrolled in the study being assigned to TMDC or to the age, sex and BP level-matched control group; the latter ones were given standard recommendations

(outpatient visits once every 3 months). None of the patients had any serious comorbidities requiring frequent face-to-face visits. On a baseline clinic visit TMDC patients were given detailed technical instructions on BP self-monitoring and request for counseling through web-site and mobile application. Office BP levels were evaluated twice, at baseline and at the final clinic visit. In the TMDC group BP level, the frequency and reasons for the consultations were assessed. For evaluation of patient-reported outcomes questionnaires of the Hospital Anxiety and Depression Scale («HADS») and «SF-36» were provided at the first and final visits. **Results.** According to initial survey, 12 (16%) of 73 cardiologists and 184 (34%) among 540 patients at Almazov National Medical Research Centre gave a positive opinion regarding TMDC. Most patients ($n = 129$; 70%) chose a three-month TMDC plan. Of these, 110 patients (74 men, mean age $51,2 \pm 17,0$ years) completed follow-up period; control group consisted of 80 sex-, age- and BP-matched patients. TMDC group demonstrated a more pronounced decrease in office systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP levels as compared to the control group: $\Delta -22 \pm 12,4$ versus $\Delta -8,6 \pm 22,4$ mmHg for SBP ($p = 0,005$) and $\Delta -13,6 \pm 10,8$ versus $\Delta -7 \pm 11,3$ mmHg for DBP ($p = 0,02$). At final visit target office BP level ($< 140/90$ mmHg) was achieved in 82 patients (75%) and 16 patients (20%) in the TMDC and control groups, respectively ($\chi^2 = 20,8$; $p < 0,01$). For the entire follow-up period, everyone in TMDC group required at least 1 remote doctor's advice and in 36 cases (33%) antihypertensive therapy correction was necessary. Aside, TMDC group showed reduction in anxiety and depression according to HADS ($-1,2$ and $-1,8$ score, respectively, $p < 0,05$) and improvement in physical HRQoL ($+ 9 \pm 3,3$ points SF-36, $p = 0,04$). **Conclusion.** Results demonstrated that a simple and safe telehealth tool for patients with uncontrolled HTN is easily applicable in routine daily clinical practice, provides additional antihypertensive effect and improves patient-reported outcomes. However, it needs additional support measures for higher acceptance in routine practice.

Key words: arterial hypertension, self-monitoring, patient-reported outcomes, telemedicine, telemonitoring, adherence

For citation: Ionov MV, Yudina YuS, Avdonina NG, Emelyanov IV, Kurapeev DI, Zvartau NE, Konradi AO. Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):15–28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28

Введение

Повышенное артериальное давление (АД) — это основной фактор риска глобальной заболеваемости, инвалидизации и смертности [1]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45% [2]. В российской популяции встречаемость АГ составляет 44% [3, 4]. Анализ исследований за последние 50 лет, посвященных АГ, показал, что снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. уменьшает частоту наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5].

Несмотря на доступные, эффективные медикаментозные и перспективные интервенционные методы лечения, важнейшей проблемой остается недостижение целевых показателей АД [6]. К примеру, в странах Европейского Союза, США и Канаде доля пациентов с целевым уровнем АД составляет 40, 53 и 60% соответственно [7–9]. В Российской Федерации необходимого уровня АД удается достичь лишь у 23% пациентов [3]. В условиях свободного доступа к медицинской помощи и эффективному лечению недостаточная приверженность пациентов и особые формы АГ — это основные причины отсутствия контроля над заболеванием [10–12].

Приверженность к лечению АГ остается по-прежнему низкой во всем мире на протяжении по-

следних двух десятилетий [13]: 40% пациентов не соблюдают режим терапии [14], 50% больных прекращают принимать назначенные препараты в течение первого года лечения [15], что подтверждается результатами последнего крупного отечественного эпидемиологического исследования [3]. Высокая степень приверженности, определяемая разными исследователями как $\geq 80\%$ [16], $\geq 95\%$ [17] или $\geq 96\%$ [18], ведет к нормализации АД, ожидается снижая сердечно-сосудистый риск [19].

Диагностика особых вариантов АГ, гипертензии «белого халата» и маскированной, исключительно по «офисным» показателям трудновыполнима [20]. В связи с этим самоконтроль артериального давления (СКАД) стал полезным диагностическим инструментом [21], поскольку обладает большей воспроизводимостью и точностью [22] и повышает приверженность пациентов к лечению. За последние двадцать лет СКАД быстро внедрился в рутинную клиническую практику по всему миру, поддерживается различными сообществами специалистов и пациентами [23, 24]. Так, 60% врачей в Северной Америке и до 90% докторов в Европе характеризуют СКАД как практичный и эффективный, в то же время до 70% пациентов регулярно контролируют АД собственными устройствами [25, 26]. Несмотря на это, существенными ограничениями СКАД яв-

ляются весьма низкая информативность измерений (отсутствие данных, низкое качество данных дневников СКАД), поэтому так важно усовершенствовать этот способ [26].

Доступность информационных и коммуникационных технологий (ИКТ) в начале XXI века привела к их внедрению во все сферы здравоохранения [27]. Концепция этой взаимной интеграции получила название «цифрового здравоохранения» (e-Health, Digital Health) [28]. Ее основными компонентами являются телемедицина [29] — дистанционное оказание медицинской помощи с использованием ИКТ, а также «мобильное здравоохранение» (m-Health) — медицинские услуги и врачебная практика, опирающиеся на мобильные и беспроводные технологии [30, 31].

Учитывая то, что современная медицина сталкивается с серьезными вызовами, основными из которых являются старение населения и, следовательно, увеличение количества пациентов с хроническими заболеваниями, повышение стоимости медицинских услуг при строго ограниченных финансовых ресурсах, e-Health и m-Health довольно перспективны. Как отмечалось в бюллетене Европейского координационного комитета по информационным технологиям в медицине (COCIR) [32] и в меморандуме Европейского общества кардиологов по поводу e-Health [33], темпы развития ИКТ чрезвычайно высоки: на рынке доступно огромное количество мобильных приложений, в том числе относящихся к спорту, фитнесу и здоровью, установленных пользователями более 230 млн раз, к тому же более 3 млрд человек имеют постоянный доступ в сеть Интернет. По данным Международного союза электросвязи, более 85% населения планеты находится в зоне покрытия сигнала коммерческих сетей беспроводной связи [34, 35]. Телемедицинские технологии все шире используются в здравоохранении для наблюдения за состоянием пациентов с различными хроническими заболеваниями: мобильные приложения, веб-ресурсы, видео- и телефонная связь, SMS-информирование и установочные домашние «модули» [36, 37].

За последние несколько лет опубликованы систематические обзоры проведенных клинических исследований с использованием телемедицинских технологий среди пациентов с хроническими заболеваниями, сообщавшие в целом положительные результаты [38]. В нескольких работах было показано, что ИКТ упрощают СКАД с помощью систематизации данных измерений АД, повышают их информативность, улучшая приверженность пациентов, активно вовлекая в процесс принятия решений, укрепляя «партнерские» взаимоотношения

между врачом и больным и уменьшая количество очных визитов [39]. Перспективным видится создание простого, безопасного, эффективного способа удаленного наблюдения и возможность консультаций с врачом среди пациентов с АГ в российской популяции. Однако неизвестно, готовы ли врачи и пациенты к внедрению подобных технологий.

Для персонифицированной оценки состояния и качества медицинской помощи FDA (U. S. Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency) рекомендуют использовать показатели исходов, сообщаемых пациентами (patient reported outcome measures, PROMs) [40, 41]. Эти «пациент-ориентированные» конечные точки, общие и болезнь-специфические, представляют интерес для определения эффективности новых вмешательств, а в условиях реальной клинической практики — для оптимизации лечения хронических заболеваний [42]. Не вызывает сомнения ценность подобного анализа среди пациентов с АГ. Резонно предположить, что взаимная интеграция телемедицинских технологий вкуче с пациент-ориентированным подходом на современном этапе ведения пациентов с АГ должна быть клинически эффективна в долгосрочной перспективе и отвечать запросам и ожиданиям пациентов.

С учетом вышесказанного **целью нашего исследования** явилась оценка не только применимости, клинической эффективности, но и пациент-ориентированных конечных точек при телемониторинге АД и дистанционном консультировании (ТМДК) амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в 2 этапа и проводилось на базе амбулаторного консультативно-диагностического центра (КДЦ) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (далее — НМИЦ им. В. А. Алмазова) у больных неконтролируемой АГ, которые были направлены врачами других районов Санкт-Петербурга для обследования и оптимизации терапии.

Техническое обеспечение. В качестве платформы была выбрана простая, бесплатная и безопасная система для персонального компьютера (ПК) и мобильных устройств, которая предполагает наличие 2 интерфейсов — для врача и для пациента. Последний позволяет пациенту самостоятельно вносить данные об измерениях АД в специальный электронный дневник самоконтроля (ЭДС) вручную либо через Bluetooth (если подобная опция поддерживается конкретным тонометром). В ЭДС

данные измерений могут быть представлены в виде сплошного списка и в виде линейного графика с отметками о дате и времени. Администратор сервиса обеспечивал защищенную связь пациента с определенным врачом. При этом в системе была предусмотрена защита личных данных пациента и врача, которая осуществляется с помощью генератора уникальных идентификационных номеров. Лечащий врач мог просматривать не только данные ЭДС, но и другие медицинские записи, так как система интегрирована с медицинской информационной системой НМИЦ им. В. А. Алмазова. Особенностью платформы являлась возможность текстового диалога между врачом и пациентом, называемая дистанционной консультацией. Врач и пациент могли отправить друг другу неограниченное количество сообщений, касающихся медицинских и технических вопросов. Автоматические напоминания по адресу электронной почты врача и пациента обеспечивали их постоянный контакт друг с другом.

Первым этапом было проведено простое анкетирование 540 пациентов с неконтролируемой АГ и 73 врачей-кардиологов НМИЦ им. В. А. Алмазова, оценивающее их отношение к ТМДК (положительное/отрицательное) для определения целевой аудитории. Пациентам, ответившим положительно, задавался дополнительно вопрос о предпочтительной продолжительности дистанционного наблюдения. Были разработаны 4 программы ТМДК с различной длительностью (1, 3, 6 и 12 месяцев с обязательными очными визитами к врачу — начальным и заключительным).

Второй этап. Пациентам, положительно ответившим к ТМДК и соответствующим критериям включения ($n = 184$), было предложено принять участие в исследовании. Критериями включения были: неконтролируемая АГ («офисное» АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) или без таковой), возраст ≥ 18 лет, отсутствие значимых сопутствующих заболеваний, требующих частых очных визитов к врачу, нестабильных клинических состояний, требующих стационарного лечения. Исходя из особенностей вмешательства, дополнительно требовалось наличие электронного сертифицированного домашнего тонометра для СКАД, наличие мобильного устройства (смартфон или планшетный компьютер) либо персонального компьютера (ноутбук или стационарный ПК) и свободный доступ в сеть Интернет.

Пациентам, которые соответствовали критериям включения, было предложено подписать информированное согласие, затем они были включены в группу ТМДК. Большинство пациентов (129 па-

циентов, 70% из 184 респондентов) выбрало трехмесячную продолжительность наблюдения. Группу контроля составили пациенты, которые соответствовали основным критериям включения и были сопоставимы по полу, возрасту и исходным показателям АД, но не желали (или не имели технической возможности) участвовать в программе ТМДК. Они наблюдались в соответствии со стандартной практикой — очные визиты к врачу через определенные промежутки времени (в среднем — каждые 3 месяца).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации 2000 года. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова.

На начальном очном визите, после подписания информированного согласия на участие в исследовании, врачом проводилось измерение АД валидированным осциллометрическим тонометром согласно существующим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОК/ЕАГ): после 5-минутного отдыха, сидя, не менее 2 раз на обеих руках с выбором стороны с более высоким АД [2]. Проводился подробный вводный инструктаж по использованию веб-сервиса штатным специалистом НМИЦ им. В. А. Алмазова в сфере ИКТ, который далее регистрировал пациента и обеспечивал связь электронных страниц врача и пациента. По адресу электронного почтового ящика пациенту автоматически отправлялись уникальные логин и пароль от электронной страницы и подробные текстовые инструкции.

Калибровка личных электронных тонометров пациентов группы ТМДК была проведена на начальном очном визите. Пациенту объяснялись правила СКАД (согласно рекомендациям ЕОК/ЕАГ). Методика СКАД подразумевала измерение АД дважды в сутки (утром и вечером) двукратно с интервалом в 1–2 минуты после пятиминутного отдыха (с расчетом среднего из двух измерений) без предшествующего употребления пищи, тонизирующих напитков и курения табака в течение минимум 30 минут. В случае значимых различий показателей (> 5 мм рт. ст.) рекомендовалось дополнительное третье измерение. Протокол исследования предполагал выполнение СКАД с момента включения в исследование ежедневно до момента достижения целевых показателей ($< 135/85$ мм рт. ст.). Среднее АД за неделю рассчитывалось как среднее из всех измерений САД и диастолического АД (ДАД) за вы-

четом первого дня. В случае нормализации показателей СКАД был рекомендован 1 раз в месяц по описанной методике. Врач следил за частотой СКАД в ЭДС пациента для оценки соблюдения протокола. Стандартизация АГТ не проводилась, лечение проводилось согласно современным рекомендательным документам ЕОК/ЕАГ. В процессе ТМДК врач мог порекомендовать изменение существующей схемы АГТ, основываясь на данных ЭДС и по результатам консультаций, которые подразумевали оценку безопасности АГТ.

На заключительном очном визите повторно проводилось измерение АД, оценка эффективности и безопасности АГТ.

Для оценки пациент-ориентированных конечных точек были выбраны 2 опросника, которые заполнялись на начальном и заключительном очных визитах: неспецифический опросник по качеству жизни (Short Form-36, SF-36) и универсальная Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale HADS). Эти два опросника рекомендованы для оценки пациент-ориентированных конечных точек у больных АГ.

Первичной конечной точкой было изменение «офисного» САД и ДАД через 3 месяца наблюдения.

К вторичным конечным точкам относились: изменения уровня «домашнего» САД и ДАД; доля пациентов, достигших целевого клинического АД (для САД < 140 мм рт. ст. и для ДАД < 90 мм рт. ст.), и амбулаторного АД (для САД < 135 мм рт. ст. и для ДАД < 85 мм рт. ст.); изменение уровней физического и психологического самочувствия по опроснику SF-36 и показателей тревоги и депрессии по шкале HADS; количество и причины для дистанционных консультаций врачом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных была произведена с использованием программы SPSS v.22.0 (IBM Corp., Armonk, США). При сравнении пере-

менных для зависимых выборок использовался парный *t*-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона, а для независимых выборок *t*-критерий Стьюдента и one-way ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам опроса положительно отнеслись к возможности применения ТМДК 12 из опрошенных 73 врачей-кардиологов (16%) и 184 пациента из 540 проанкетированных (34%). По итогам анкетирования трехмесячную продолжительность программы выбрали 129 пациентов (70%). Из пациентов с АГ 110 (74 мужчины и 36 женщин) были включены в группу ТМДК. Группу контроля составили 80 пациентов (46 мужчин и 34 женщины). В таблице представлена общая характеристика пациентов в исследуемых группах.

В процессе наблюдения 19 пациентов из группы ТМДК были исключены из исследования. Из них 13 не соблюдали протокол СКАД: 5 пациентов ни разу не внесли данные об измерениях АД в ЭДС, 8 пациентов вносили недостаточное количество данных. Самостоятельно прекратили наблюдение по разным причинам 6 пациентов: семейные и социальные причины (необходимость длительного пребывания вне Санкт-Петербурга, технические проблемы и желание исключительно очного наблюдения у врача-кардиолога). На рисунке 1 представлена схема исследования.

Первичная конечная точка

Через 3 месяца наблюдения средние показатели «офисного» САД в группе пациентов ТМДК составили 134 ± 13 мм рт. ст., а степень снижения $-22 \pm 12,4$ мм рт. ст. (95% доверительный интервал (ДИ) $[-18$ до $-26]$; $p < 0,0001$). Показатели «офис-

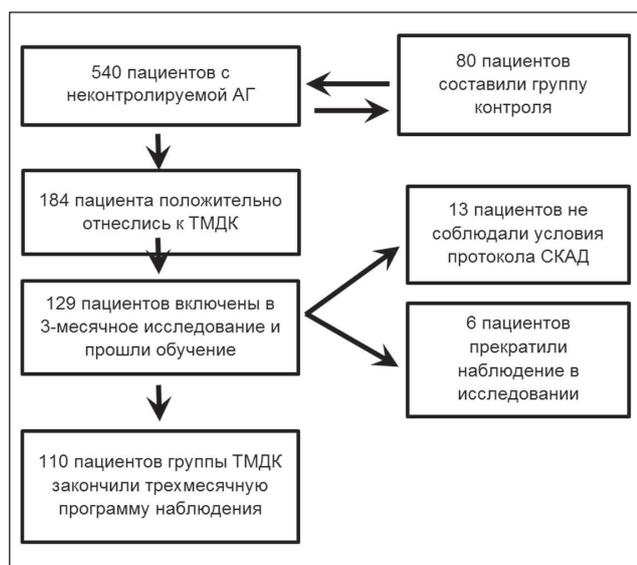
Таблица

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр	ТМДК (n = 110)	Группа контроля (n = 80)	Значение <i>p</i>
Возраст, годы	51,6 ± 17,0	45,7 ± 16,0	0,9
Мужчины, n (%)	74 (67%)	46 (57%)	0,53
«Офисное» САД, мм рт. ст.	158 ± 17	165 ± 27	0,8
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	94,4 ± 9,0	98 ± 13	0,75

Примечание: ТМДК — телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: ТМДК — телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование; АГ — артериальная гипертензия; СКАД — самостоятельный контроль артериального давления.

ного» ДАД составили 80 ± 8 мм рт. ст., с разницей $-13,6 \pm 10,8$ мм рт. ст. (95% ДИ $[-10$ до $-17]$, $p < 0,0001$). В группе контроля «офисные» показатели САД к концу наблюдения составили $156 \pm 25,6$ мм рт. ст., а ДАД — $91 \pm 12,3$ мм рт. ст., удалось достичь снижения показателей на $-8,6 \pm 22,4$ мм рт. ст. для САД (95% ДИ, $[+0,3$ до $-17]$, $p = 0,04$) и на $-7 \pm 11,3$ мм рт. ст. для ДАД (95% ДИ $[-3$ до $-11]$, $p = 0,002$). Таким образом, между начальными и заключительными показателями САД и ДАД были существенно больше в группе ТМДК по сравнению с группой сравнения: $\Delta -22 \pm 12,4$ против $\Delta -8,6 \pm 22,4$ мм рт. ст. (-16 ± 6 мм

рт. ст., $p = 0,005$) для САД и $\Delta -13,6 \pm 10,8$ против $\Delta -7 \pm 11,3$ мм рт. ст. ($-8,4 \pm 3,4$ мм рт. ст., $p = 0,02$) для ДАД (рис. 2).

Вторичные конечные точки

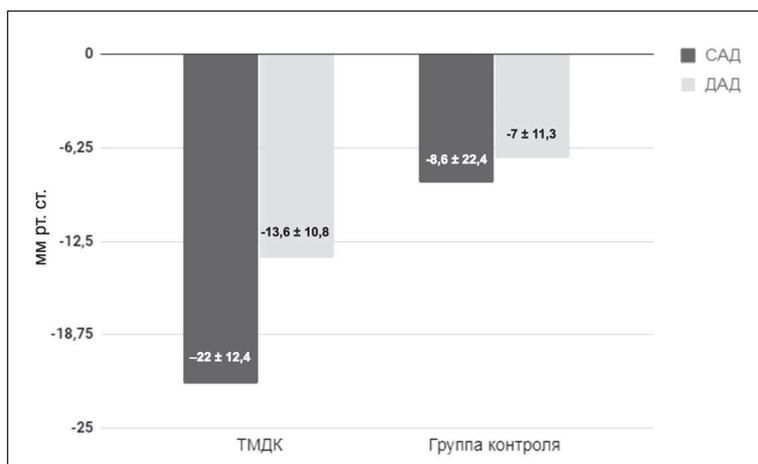
К концу наблюдения показатели по СКАД в группе ТМДК снизились с 142 ± 17 до 128 ± 12 мм рт. ст. (САД), и с 88 ± 8 до 79 ± 6 мм рт. ст. (ДАД). Таким образом, достигнуто снижение САД на -14 ± 10 мм рт. ст. (95% ДИ $[-11$ до $-17]$, $r = 0,819$, $p < 0,0001$) и ДАД на -9 ± 6 мм рт. ст. (95% ДИ, $[-7$ до $-11]$, $r = 0,647$, $p < 0,0001$) (рис. 3).

Через 3 месяца в группе ТМДК у 82 пациентов (75%) показатели САД были в пределах целевых значений и по данным «офисного» измерения АД, и по данным СКАД. К концу наблюдения в группе сравнения 16 (20%) пациентов находились в целевом диапазоне показателей «офисного» АД (рис. 4). Кроме того, 35 (32%) и 68 (62%) пациентов из группы ТМДК достигли целевого уровня по СКАД через 4 недели и через 8 недель соответственно.

В группе ТМДК показатели тревоги и депрессии по шкале HADS снизились к концу трехмесячного наблюдения на $-1,2 \pm 0,2$ балла ($p = 0,001$) и на $-1,8 \pm 0,6$ балла ($p < 0,0001$) соответственно. Индикаторы физического благополучия, оцениваемые по опроснику SF-36, повысились на $9 \pm 3,3$ балла ($p = 0,04$). Показатели психологического благополучия значимо не различались ($+7,3 \pm 1,65$ балла, $p = 0,15$). Важно, что все пациенты были удовлетворены услугой и 97% продлили ТМДК на срок до 6–12 месяцев.

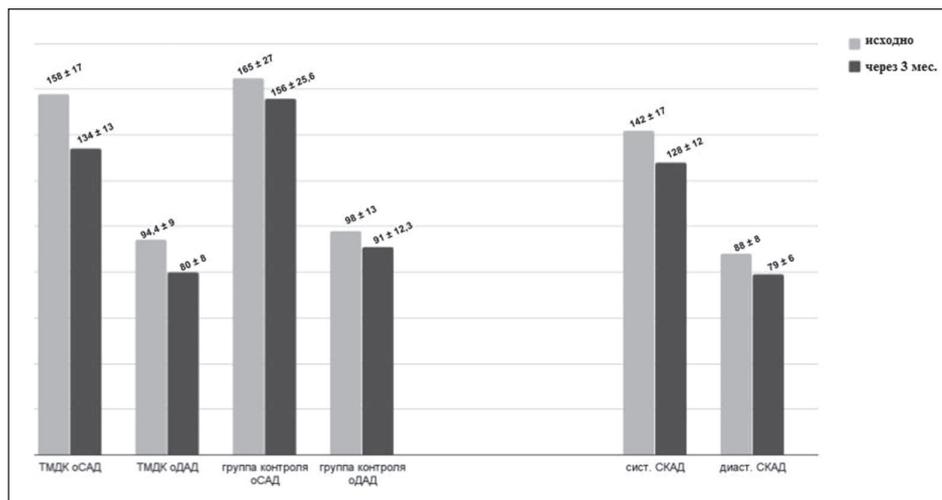
При анализе ассоциаций между показателями СКАД, «офисными» показателями и изменениями качества жизни, а также выраженностью тревоги

Рисунок 2. Динамика «офисных» показателей артериального давления через 3 месяца наблюдения



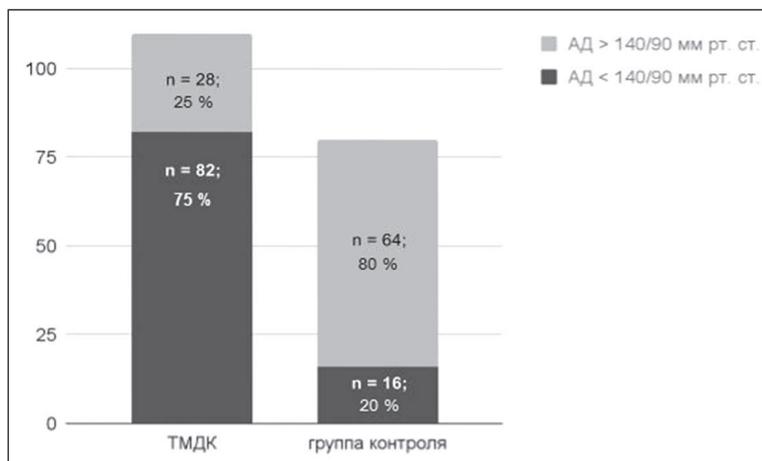
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТМДК — телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование.

Рисунок 3. Показатели «офисного» и домашнего артериального давления в исследуемых группах



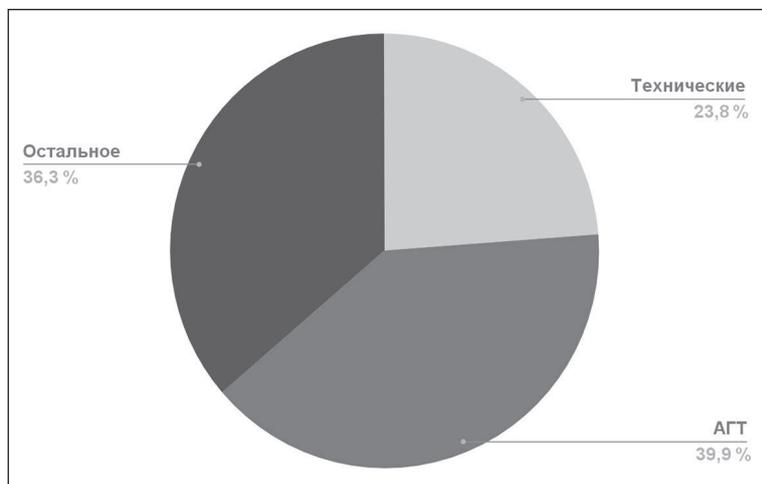
Примечание: оСАД — «офисное» систолическое артериальное давление; оДАД — «офисное» диастолическое артериальное давление; ТМДК — телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование; СКАД — самостоятельный контроль артериального давления.

Рисунок 4. Пациенты с целевым уровнем «офисного» артериального давления на завершающем визите



Примечание: ТМДК — телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование; АД — артериальное давление.

Рисунок 5. Количество и тематика проведенных консультаций в группе телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования



Примечание: АГТ — антигипертензивная терапия.

и депрессии не удалось выявить значимой корреляции ($r = 0,133$; $p = 0,5$ для тревоги и депрессии, $r = 0,01$; $p = 0,7$ для психологического и физического благополучия).

За период наблюдения всем пациентам в группе ТМДК потребовалась по крайней мере одна дистанционная врачебная консультация. Общее количество консультаций составило 438 (в среднем 4 удаленных консультации на 1 пациента). Более того, в первую неделю наблюдения 60 пациентов (55%) связались с врачом удаленно. Основными причинами для консультативной помощи оказались следующие: 40 запросов (24%) — технические (работа с веб-сервисом, измерения АД, выполнение рекомендованных лабораторных и инструментальных исследований), 67 запросов (40%) — АГТ (режим приема, дозировка, возможность замены оригинальных препаратов) и 61 запрос (36%) — самочувствие, нетипичные показатели АД, сопутствующая терапия (рис. 5).

В группе ТМДК 36 пациентам (33%) в ходе исследования была скорректирована АГТ. Изменения АГТ заключались в смене одного класса препаратов на другой (15 пациентов), снижении дозы (8 пациентов) либо замене оригинального препарата (13 пациентов).

Обсуждение

Стабильный целевой уровень АД — это базовый принцип профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [1, 2]. Учитывая стремительное развитие ИКТ, наблюдение пациентов с АГ, основанное на редком клиническом измерении АД, постепенно теряет лидирующие позиции [43]. Амбулаторное АД, в особенности СКАД, — это важный и практичный способ выявления особых вариантов АГ, повышения приверженности пациентов и снижения клинической инертности [44–47]. Очный контакт пациента с врачом остается основным видом взаимодействия, в то время как ТМДК — это альтернативный способ объединения преимуществ СКАД с компетентной медицинской помощью, способствующий сотрудничеству врача и пациента [48, 49]. В результате проведенного нами исследования в группе ТМДК было показано выраженное снижение «офисных» и амбулаторных показателей САД и ДАД, увеличение доли пациентов с контролируемой АГ, улучшение пациент-ориентированных конечных точек, поэтому неудивительно, что большинство пациентов продлило ТДМК до 6–12 месяцев.

На сегодняшний день доступен целый спектр способов дистанционного оказания медицинской помощи [37, 50]. Так, в 17 исследованиях, систе-

матизированных Omboni S. и Sala E. (2015), был задействован большой штат сотрудников (врачи, медицинские сестры, фармацевты), что связано со структурой оказания помощи в отдельных странах [51]. В нашем проекте мы постарались минимизировать количество участников, доказав, что внедрение ТМДК осуществимо в учреждениях здравоохранения.

Потенциальные сильные стороны совместного использования СКАД и ТМДК были описаны в нескольких научных обзорах [39, 49, 50]: привлечение пациента к процессу лечения и принятия решений, сокращение времени ожидания консультативной помощи, повышение приверженности пациентов наблюдению за своим состоянием (также показано в исследовании TASMING2 (Telemonitoring and Self-Management in the Control of Hypertension) [52] и в научном обзоре Granger V. B. (2011) [53]), снижение нагрузки на амбулаторное звено здравоохранения, расширение возможностей скрининга.

В исследовании мы оценивали приверженность пациентов к регулярному и утвержденному алгоритму СКАД и исключали из него пациентов, которые не соблюдали рекомендаций по измерению АД в домашних условиях. Таким образом, мы выяснили, что 17% ($n = 19$) пациентов, которые изначально положительно отнеслись к ТМДК, показали низкую степень приверженности. Мы напрямую не оценивали соблюдение пациентами регулярности и постоянства приема АГТ с помощью шкал и/или опросников, которые помогают объективизировать этот показатель [54]. Тем не менее врачи, проводившие удаленные консультации, в каждом отдельном случае интересовались регулярным приемом АГТ и корректировали дозы препаратов и схемы терапии исходя из полученной информации. Учитывая степень снижения САД и ДАД и количество испытуемых, достигших целевых показателей АД в группе ТМДК, можно с уверенностью говорить о высокой степени приверженности пациентов, закончивших наблюдение. В дальнейших исследованиях необходима точная оценка приверженности с помощью валидированных опросников и шкал.

В систематическом обзоре 11 исследований, проведенном Omboni S. и Guarda A. (2011), было показано умеренное, но значимое снижение САД и ДАД по сравнению с контрольными группами ($-5,6$ и $-2,8$ мм рт. ст. соответственно), и увеличение доли пациентов с контролируемой АГ (ОШ 1,31) [50]. По результатам 9 исследований Omboni S. и Parati G. (2010) также пришли к выводам о положительном клиническом эффекте ТМДК [24]. Основные исследования, задачей которых являлось определение степени снижения «офисного»

АД, показали неоднозначные результаты: в исследовании TASMIND2 [52] к концу 12 месяцев наблюдения средние показатели САД снизились на 17,6 мм рт. ст., а в исследовании HINTS (The Hypertension Intervention Nurse Telemedicine Study) [55] — на 14,8 мм рт. ст., в то время как в исследованиях IDEATel [56] и Rogers M. A. с соавторами (2001) снижение показателей было намного скромнее (–4,3 и –4,9 мм рт. ст. соответственно) [57]. В метаанализах [24, 49] было показано, что использование ИКТ приводило к высокой частоте достижения целевого уровня АД (62% для пациентов групп ИКТ против 32% в группах сравнения). Несколько менее обнадеживающие результаты показаны в систематическом обзоре исследований Widmer R. J. с соавторами (2015), не выявивших значимого снижения уровня АД по сравнению с традиционным подходом (–1,18 мм рт. ст. $p = 0,19$) [58] и Uhlig K. с соавторами (2013), не доказавших улучшения контроля АД в группах ИКТ над изолированным СКАД [59]. Результаты нашего исследования подтверждают гипотезу об эффективности ТМДК, следовательно, ИКТ.

В некоторых научных обзорах показано значимое увеличение количества принимаемых антигипертензивных препаратов в группах вмешательств [50], в других — значимых изменений в терапии не было [60]. В нашем исследовании в группе ТМДК изменения АД были проведены одной трети пациентов. Обращает на себя внимание количество проведенных консультаций и то, что более половины пациентов ($n = 61, 55\%$) были проконсультированы по вопросам АД уже в первую неделю после включения. В ежедневной клинической практике трудно представить себе возможность такого частого очного наблюдения [61]. Невозможность быстрой и компетентной повторной консультации, касающейся АД, приводит к снижению приверженности пациентов, многие из которых самостоятельно меняют режим АД или вовсе не принимают препараты [62]. ТМДК и другие способы применения ИКТ, как ожидается, смогут повысить приверженность пациентов, так как обеспечивают доступность быстрых консультаций по требованию.

В эпоху сдвига парадигмы с доказательной медицины в сторону пациент-ориентированного подхода [63] эти показатели особенно важны. Доступно небольшое количество исследований, касающихся влияния телемедицины на показатели качества жизни, и в большинстве из них применение ИКТ не приводило к улучшению пациент-ориентированных исходов [64]. Хотя в исследованиях Madsen L. B. с соавторами [65, 66] и Parati G. с соавторами [67], напротив, показано значимое

улучшение пациент-ориентированных конечных точек в группах ИКТ. В нашем исследовании мы также оценивали качество жизни, связанное со здоровьем, при этом показатели физического благополучия значимо улучшились, а выраженность тревоги и депрессии к концу наблюдения снизилась. Стоит заметить, что оценка велась по универсальным неспецифическим PROM, кроме того, мы не получили обратной связи от пациентов о соответствиях получаемой помощи ожиданиям (patient reported experience measures, PREMs); подобный анализ планируется в будущих исследованиях.

Недостатки нашего исследования обусловлены характером пилотного проекта: это небольшой объем выборки и короткий период наблюдения. Следует отметить, что исследований с длительностью наблюдения 12 месяцев очень немного [52, 55], в большинстве случаев она составляет от 3 до 6 месяцев [65, 66, 68].

В некоторых работах было показано, что телемедицина заметно дороже стандартного подхода к ведению пациентов с АД [69, 70], преимущественно за счет технического обеспечения, в то время как медицинские расходы остаются примерно одинаковыми. В упомянутом обзоре Omboni S. и Guarda A. (2011) с внушительной выборкой ($n = 4227$) продемонстрирован достаточно небольшой коэффициент дополнительных затрат на снижение 1 мм рт. ст. (32 и 25 евро для САД и ДАД соответственно) [50]. Экстраполяция данных экономической эффективности ИКТ сложна из-за различий в принципах экономики здравоохранения в разных странах. Немаловажный ограничивающий фактор — продолжительность телемедицинских исследований, хотя в случае длительного наблюдения ожидается, что изначально дорогостоящее ТМДК будет нивелировано количеством предотвращенных сердечно-сосудистых событий и сопутствующих расходов [70].

Несмотря на свой потенциал, успехи телемедицины неравномерны в разных странах из-за различных препятствий, например, человеческих и культурных факторов: пациенты и врачи сопротивляются применению моделей, отличающихся от традиционных подходов [71]. Первый этап нашего исследования показал, что врачи амбулаторного звена мало заинтересованы в ведении пациентов дистанционно, что, вероятно, связано со значимой клинической нагрузкой. В то же время пациенты более заинтересованы в ТМДК, что вынуждает задумываться над перспективами и адаптироваться к меняющимся реалиям (включать телемедицинские консультации в оплату из фондов обязательного (ОМС) и добровольного (ДМС) медицинского страхования, обеспечить удаленной консультатив-

ной помощью пациентов в отдаленных районах и в стабильном состоянии, но с необходимостью регулярных повторных визитов). Технические трудности связаны с используемыми ИКТ, которые зачастую являются сложными, всегда имеется риск возникновения неисправности, сбоя программного или аппаратного обеспечения [72, 73]. В нашем исследовании мы старались минимизировать техническое обеспечение: использовали только веб-платформу, которая была доступна с любого стационарного или мобильного устройства, подключенного к сети Интернет, и СКАД домашними тонометрами.

Правовой аспект — это еще один барьер для внедрения телемедицины. До сих пор нет международной юридической базы, определенной политики конфиденциальности медицинских данных; остро стоят вопросы аутентификации и риски принятия решений без очных консультаций для врачей. В нашем исследовании мы использовали платформу, которая обеспечивает закрытость личных данных пациента методом двойного шифрования через защищенный сервер, а также уникальные числовые идентификационные номера для каждого из участников ТМДК. В Российской Федерации с 01.01.2018 вступает в силу Федеральный закон от 29.07.2017 N242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья», в котором сегмент телемедицины регулируется новой статьей 36.2 «Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий», дополняющей Федеральный закон от 21.11.2011 N323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Однако остается необходимость детальной проработки вопроса с разработкой методических рекомендаций по техническому обеспечению и клинической модели проведения телемониторинга и дистанционного консультирования по каждой соответствующей хронической нозологии для последующего включения в клинические рекомендации и порядки оказания медицинской помощи.

Заключение

Результаты пилотного проекта у больных неконтролируемой артериальной гипертензией показали, что телемедицинские технологии с применением простого в использовании программного обеспечения с защитой личных данных способствуют большему снижению уровня артериального давления по сравнению со стандартным подходом (очные визиты исходно и через 3 месяца). Предлагаемая тактика, независимо от степени снижения показателей, заметно улучшает пациент-ориентированные

конечные точки — качество жизни, снижает проявления тревоги и депрессии, и большинство пациентов готовы дальше пользоваться данным сервисом. Таким образом, телемониторинг артериального давления с дистанционным консультированием применимо в российской клинической практике для наблюдения пациентов с артериальной гипертензией и после проработки юридических вопросов может быть широко внедрено в рутинную клиническую практику. В настоящее время мы инициировали крупное рандомизированное клиническое исследование с использованием специально разработанного и валидированного опросника PROM у больных артериальной гипертензией с оценкой экономической эффективности для определения «ценности» метода телемониторинга, а также несколько пилотных проектов при других хронических патологиях (сердечная недостаточность, сахарный диабет и т. д.), требующих регулярного контроля для своевременного вмешательства с целью снижения нагрузки на здравоохранение.

Источники финансирования / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17–15–01177). / The research was supported by the Russian Science Foundation (project No. 17–15–01177).

Конфликты интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall F, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts): Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prevent Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96. doi:10.1177/2047487316653709
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pres.* 2014;23(1):3–16. doi:10.3109/08037051.2014.868629
3. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014;54(10):4–12 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. prevalence of cardiovascular risk factors in russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2014;54(10):4–12. In Russian] doi:10.18565/cardio.2014.10.4–12
4. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипер-

- тония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;13(4): 4–14 [Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. In Russian].
5. Etehad D, Connor AE, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2016;387(10022): 957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
 6. Dongliang L, Li X, Wang L, Xu H, Tuo X, Jian Z. Current status of blood pressure control rate and antihypertensive drug use in the elderly coronary heart disease patients with diabetes mellitus and hypertension. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(33):2709–2714.
 7. Redon J, Mourad JJ, Schmieder RE, Volpe M, Weiss TW. Why in 2016 Are patients with hypertension not 100 % controlled? A call to action. *J Hypertens*. 2016;34(8):1480–1488. doi:10.1097/HJH.0000000000000988
 8. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR, Outcomes Research Task Force of the Canadian Hypertension Education Program. Epidemiology of hypertension in Canada: an update. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):687–694. doi:10.1016/j.cjca.2015.07.734
 9. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015;220:1–8.
 10. Bobrow K, Farmer AJ, Springer D, Shanyinde M, Yu LM, Brennan T et al. Mobile phone text messages to support treatment adherence in adults with high blood pressure (SMS-Text Adherence Support [StAR]): a single-blind, randomized trial. *Circulation*. 2016;133(6):592–600. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017530
 11. Parati G, Omboni S, Bilo G. Why is out-of-office blood pressure measurement needed? *Hypertension*. 2009;54(2):181–187. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.122853
 12. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24(12):779–785. doi:10.1038/jhh.2010.54
 13. Hodges P. Heart failure: epidemiologic update. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2009;32(1):24–32. doi:10.1097/01.CNQ.0000343131.27318.36
 14. Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, Dickinson LM, Hanratty R, Zeng C et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(5):451–457. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.108.841635
 15. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to antihypertensive therapy. *The Medical Clinics of North America*. 2017;101(1):229–245. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005
 16. Kettani FZ, Dragomir A, Côté R, Roy L, Bérard A, Blais L et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke*. 2009;40(1):213–220. doi:10.1161/STROKEAHA.108.522193
 17. Perreault S, Dragomir A, White L. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Int Med*. 2009;266(2):207–218.
 18. Perreault S, Dragomir A, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(1):74–84. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03547.x
 19. Hill MN, Miller NH, DeGeest S, American Society of Hypertension Writing Group. *ASH Position Paper: Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure*. *J Clin Hypertens* (Greenwich, Conn.) 2010;12(10):757–764. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00356.x
 20. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2159–2169. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007
 21. Nwankwo T, Gindi R, Chen TC, Galinsky A, Miller I, Terry A et al. Comparison of blood pressure measurements obtained in the home setting: analysis of the health measures at home study. *Blood Press Monit*. 2016;21(6):327–334. doi:10.1097/MBP.0000000000000210
 22. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366. doi:10.1097/HJH.0000000000000221
 23. Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European Consensus. *Lancet* (London, England) 2009;373(9667):876–878. doi:10.1016/S0140-6736(09)60526-2
 24. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit*. 2010;15(6):285–295. doi:10.1097/MBP.0b013e328340c5e4
 25. Lee CJ, Park S. The role of home blood pressure telemonitoring for blood pressure control. *Pulse* (Basel, Switzerland) 2016;4(2–3):78–84. doi:10.1159/000448375
 26. Bonafini S, Fava C. Home blood pressure measurements: advantages and disadvantages compared to office and ambulatory monitoring. *Blood Press*. 2015;24(6):325–332. doi:10.3109/08037051.2015.1070599
 27. eHealth Action Plan 2012–2020 — Innovative Healthcare for the 21st Century, http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/com_2012_736_en.pdf.
 28. About Digital Health. 2017. <http://www.cocir.org/index.php?id=147>.
 29. About Telemedicine. 2017. <http://www.cocir.org/index.php?id=103>.
 30. About mHealth. 2017. <http://www.cocir.org/index.php?id=175>.
 31. Perroy AC. m-health in an age of e-health. Promises, challenges and liabilities *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2016;4(6):421–430. doi:10.1016/j.pharma.2016.03.002
 32. European Commission. Green paper on Mobile Health ('m-Health'). Brussels, 2014. <https://ec.europa.eu/Digital-Agenda/En/News/Green-Papermobile-Health-Mhealth>.
 33. Cowie MR, Bax J, Bruining N, Cleland JG, Koehler F, Malik M et al. E-Health: a position statement of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(1):63–66. doi:10.1093/eurheartj/ehv416
 34. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth. WHO Global Observatory for eHealth. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44607/3/9789244564257_rus.pdf?ua=135. <http://www.itu.int/ITU-D/ict/material/FactsFigures2010.pdf>
 35. Suci V, Suci V, Martian A, Craciunescu R, Vulpe A, Marcu I et al. Big data, internet of things and cloud convergence-an architecture for secure E-Health applications. *J Med Syst*. 2015;39(11):141. doi:10.1007/s10916-015-0327-y
 36. Lo BPL., Henry I, Yang G-Z. Transforming health care: body sensor networks, wearables, and the Internet of things. *IEEE Pulse* 2016;7(1):4–8. doi:10.1109/MPUL.2015.2498474

38. Sawesi S, Rashrash M, Phalakornkule K, Carpenter JS, Jones JF. The impact of information technology on patient engagement and health behavior change: a systematic review of the literature. *JMIR Med Informatics*. 2016;4(1) doi:10.2196/medinform.4514
39. Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(4): 535. doi:10.1007/s11906-015-0535-3
40. US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
41. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf
42. Thompson DR, Ski CF, Garside J, Astin F. A review of health-related quality of life patient-reported outcome measures in cardiovascular nursing. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2016;15(2): 114–125.
43. Mancia G, Parati G. Home blood pressure monitoring: a tool for better hypertension control. *Hypertension*. 2011;57(1):21–23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163188
44. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJW, Light RP. Role of Home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2011;57(1):29–38. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160911
45. Stergiou GS, Karpettas N, Destounis A, Tzamouranis D, Nasothimiou E, Kollias A et al. Home blood pressure monitoring alone vs. combined clinic and ambulatory measurements in following treatment-induced changes in blood pressure and organ damage. *Am J Hypertens*. 2014;27(2):184–192. doi:10.1093/ajh/hpt206
46. Stergiou GS, Argyraki KK, Moysakis I, Mastorantonakis SE, Achimastos AD, Karamanos VG et al. Home blood pressure is as reliable as ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(6):616–621. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.12.013
47. Mutlu S, Sari O, Arslan E, Aydogan U, Doganer YC, Koc B. Comparison of ambulatory blood pressure measurement with home, office and pharmacy measurements: is arterial blood pressure measured at pharmacy reliable? *J Eval Clin Pract*. 2016;22(1):40–45. doi:10.1111/jep.12424
48. Omboni S, Caserini M, Coronetti C. Telemedicine and M-Health in hypertension management: technologies, applications and clinical evidence. high blood pressure & cardiovascular prevention. *Official J Ital Soc Hypertens*. 2016;23(3):187–196. doi:10.1007/s40292-016-0143-6
49. Verberk WJ, Kessels AGH, Thien T. Telecare is a valuable tool for hypertension management, a systematic review and meta-analysis. *Blood Press Monit*. 2011;16(3):149–155. doi:10.1097/MBP.0b013e328346e092
50. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens*. 2011; 24(9): 989–998. doi:10.1038/ajh.2011.100
51. Omboni S, Sala E. The pharmacist and the management of arterial hypertension: the role of blood pressure monitoring and telemonitoring. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(2):209–221. doi:10.1586/14779072.2015.1001368
52. Bray EP, Jones MI, Banting M, Greenfield S, Hobbs FD, Little P et al. Performance and persistence of a blood pressure self-management intervention: Telemonitoring and Self-Management in Hypertension (TASMINH2) Trial. *J Hum Hypertens*. 2015;29(7):436–441. doi:10.1038/jhh.2014.108
53. Granger BB, Hayden BB. Medication adherence: emerging use of technology. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(4):279–287. doi:10.1097/HCO.0b013e328347c150
54. Nguyen TMU, La Caze M, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):427–445. doi:10.1111/bcp.12194
55. Bosworth HB, Powers BJ, Olsen MK, McCant F, Grubber J, Smith V et al. Home blood pressure management and improved blood pressure control: results from a randomized controlled trial. *Arch Int Med*. 2011;171(13):1173–1180. doi:10.1001/archinternmed.2011.276
56. Shea S, Weinstock RS, Teresi JA, Palmas W, Starren J, Cimino JJ et al. A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus: 5 year results of the IDEATel study. *J Am Med Informatics Assoc: JAMIA*. 2009;16(4):446–456. doi:10.1197/jamia.M3157
57. Rogers MA, Small D, Buchan DA, Butch CA, Stewart CM, Krenzer BE et al. Home monitoring service improves mean arterial pressure in patients with essential hypertension. a randomized, controlled trial. *Ann Int Med*. 2001;134(11):1024–1032.
58. Widmer RJ, Collins NM, Collins CS, West CP, Lerman LO, Lerman A. Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):469–480. doi:10.1016/j.mayocp.2014.12.026
59. Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med*. 2013;159(3):185–194. doi:10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00008
60. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2016;9(4):285–292.
61. Peterson K, McCleery E, Anderson J, Waldrip K, Helfand M. Evidence brief: comparative effectiveness of appointment recall reminder procedures for follow-up appointments. VA evidence-based synthesis program reports. Department of Veterans Affairs (US) 2015.
62. Coelho EB, Moysés NM, Palhares R. Relationship between regular attendance to ambulatory appointments and blood pressure control among hypertensive patients *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(3):157–161. doi:S0066-782X2005001600002
63. Pecina JL, Hanson GJ, Van Houten H, Takahashi PY. Impact of telemonitoring on older adults health-related quality of life: The Tele-ERA Study. *Quality of Life Research*. *Int J Quality Life Aspects Treat Care Rehab*. 2013;22(9):2315–2321. doi:10.1007/s11136-013-0361-5
64. Purcell R., McInnes S, Halcomb EJ. Telemonitoring can assist in managing cardiovascular disease in primary care: a systematic review of systematic reviews. *BMC Family Practice*. 2014;15: 43. doi:10.1186/1471-2296-15-43
65. Madsen LB, Kirkegaard P, Pedersen EB. Blood pressure control during telemonitoring of home blood pressure. a randomized controlled trial during 6 months. *Blood Press*. 2008;17(2):78–86. doi:10.1080/08037050801915468
66. Madsen LB, Kirkegaard P, Pedersen EB. Health-Related Quality of Life (SF-36) during telemonitoring of home blood pressure in hypertensive patients: a randomized, controlled study. *Blood Press*. 2008;17(4):227–232. doi:10.1080/08037050802433701
67. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension

control in general practice. The TeleBPCare Study. *J Hypertens.* 2009;27(1):198–203.

68. Reed SD, Li Y, Oddone EZ, Neary AM, Orr MM, Grubber JM et al. Economic evaluation of home blood pressure monitoring with or without telephonic behavioral self-management in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2010;23(2):142–148. doi:10.1038/ajh.2009.215

69. Madsen LB, Christiansen T, Kirkegaard P, Pedersen EB. Economic evaluation of home blood pressure telemonitoring: a randomized controlled trial. *Blood Press.* 2011;20(2):117–125. doi:10.3109/08037051.2010.532306

70. Stoddart A, Hanley J, Wild S, Pagliari C, Paterson M, Lewis S et al. Telemonitoring-based service redesign for the management of uncontrolled hypertension (HINTS): cost and cost-effectiveness analysis of a randomised controlled trial. *Br Med J Open.* 2015 3(5). doi:10.1136/bmjopen-2013-002681

71. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. WHO Global Observatory for eHealth. 2009. (Global Observatory for eHealth Series, 2) http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44497/4/9789244564141_rus.pdf

72. Heinzelmann PJ, Lugin NE, Kvedar JC. Telemedicine in the future. *J Telemed Telecare.* 2005;11(8):384–390.

73. FDA. Mobile Medical Applications Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2015 <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM263366.pdf>

Информация об авторах

Ионов Михаил Васильевич — аспирант, младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии АГ НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО; участие в работе: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, обоснование и написание рукописи;

Юдина Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии АГ НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; участие в работе: сбор, анализ и интерпретация полученных данных;

Авдонина Наталья Георгиевна — научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии АГ НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; участие в работе: редактирование, проверка критически важного интеллектуального содержания

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии АГ НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; участие в работе: проверка критически важного интеллектуального содержания;

Курапеев Дмитрий Ильич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом информационных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, сотрудник НИИ НКТ, Университет ИТМО; участие в работе: разработка общей концепции и дизайна исследования,

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического управления по кардиологии и ангиологии, старший научный сотрудник НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО; участие в работе: разработка общей концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания,

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО; участие в работе: обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Author information

Mikhail V. Ionov, MD, PhD student, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Center; Junior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Yulia S. Yudina, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Center;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Center;

Natalya G. Avdonina, MD, Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Center;

Dmitri I. Kurapeev, MD, PhD, Head, Department of Information Technology; Almazov National Medical Research Center, Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Nadezda E. Zvartau, MD, PhD, Head, Organizational-methodological Department on Cardiology and Angiology; Senior Researcher, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Center; Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Deputy Director General of Science, Almazov National Medical Research Center; Head, Translational Medicine Institute, ITMO University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127:575.174.015.3

Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD

А. А. Полякова^{1,2}, А. Я. Гудкова^{1,2}, А. Н. Крутиков¹,
Е. Н. Семернин¹, А. В. Козленок¹, С. А. Пыко¹,
А. А. Костарева¹, Е. В. Шляхто^{1,2}

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

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

Контактная информация:

Полякова Анжелика Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lica.polyakova@mail.ru

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

Резюме

Цель исследования — изучить влияние факторов кардиометаболического риска, а также полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD на ремоделирование миокарда при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в старшей возрастной группе. **Материалы и методы.** В исследование включено 257 пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) различного генеза в возрасте $57,49 \pm 12,2$ года (мужчин — 59%, женщин — 41%): с ГКМП ($n = 154$) и с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска ($n = 103$). Группу контроля составили 288 здоровых доноров. Проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные диагностические процедуры. Исследование полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 в гене MADD выполнено с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** У пациентов с ГКМП наличие ожирения или избыточной массы тела способствовало увеличению толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ($14,82 \pm 3,6$ против $12,77 \pm 3,69$ мм, $p = 0,01$), но не влияло на толщину межжелудочковой перегородки и индекс массы миокарда ЛЖ. Симметричный вариант ГКМП чаще наблюдался при наличии ожирения (64% случаев против 10% без ожирения, $p = 0,001$). У пациентов с ГЛЖ различного генеза ТТ генотип rs2290149 (ТТ : ТС+СС, $p = 0,007$) и rs10838692 (ТТ : ТС+СС, $p = 0,002$) гена MADD выявлен в 81,6 и 54,1% по сравнению с группой контроля (71,5 и 43,1% соответственно). Распределение аллелей Т : С полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD составило 89,6 : 10,4% против 82,3 : 17,7% в группе контроля (ОШ = 1,864, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,306 : 2,660, $p = 0,01$) и 72,6 : 27,4% против 62,2 : 37,8% (отношение шансов (ОШ) = 1,611, 95% ДИ = 1,246 : 2,082, $p = 0,01$) соответственно. ТТ генотип полиморфного варианта rs10838692 гена MADD в группе ГКМП (ТТ : ТС+СС, $p = 0,019$) установлен в 55,2% случаев и в группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (ТТ : ТС+СС, $p = 0,014$) в 52,4% по сравнению с группой контроля, где наблюдается в 43,1% соответственно. Тенденция к превалированию ТТ генотипа (80,4%) выявлена для полиморфного варианта rs2290149 у пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (ТТ : ТС+СС, $p = 0,097$), до-

стигая статистической значимости у пациентов с ГКМП (82,5%) (ТТ : ТС+СС, $p = 0,025$) по сравнению с контрольной группой (71,5%). Распределение аллелей Т : С для rs2290149 гена MADD составило 89,9 : 10,1% ($p = 0,01$) в группе ГКМП и 89,2 : 10,8% ($p = 0,04$) в группе ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска против 82,3 : 17,7% в группе контроля и для rs10838692 : 72,4 : 27,6% ($p = 0,01$); 72,8 : 27,2% ($p = 0,01$) соответственно против 62,2 : 37,8% в контрольной группе. **Выводы.** Ожирение или избыточная масса тела у пациентов с ГКМП связаны с большей толщиной задней стенки ЛЖ и наличием симметричного варианта ремоделирования миокарда. Аллель Т и генотип ТТ полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD ассоциированы с наличием ГЛЖ различного генеза у пациентов в старшей возрастной группе, но не влияют на степень выраженности гипертрофии миокарда. Установлена большая частота выявления одновременного носительства генотипа ТТ и сочетанного носительства аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 у пациентов с ГКМП по сравнению с контрольной группой. Наличие ожирения/избыточной массы тела у пациентов с одновременным носительством генотипа ТТ и сочетанным носительством аллеля Т ассоциировано с большей толщиной задней стенки ЛЖ, увеличением размера левого предсердия и конечно-диастолического размера ЛЖ.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка различного генеза, идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка, факторы кардиометаболического риска, полиморфные варианты гена MADD, коморбидная патология

Для цитирования: Полякова А. А., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Козленок А. В., Пыко С. А., Костарева А. А., Шляхто Е. В. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):29–40. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40

Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene

A. A. Poliakova^{1,2}, A. Ya. Gudkova^{1,2}, A. N. Krutikov¹,
E. N. Semernin¹, A. V. Kozlenok¹, S. A. Pyko¹,
A. A. Kostareva¹, E. V. Shlyakhto^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Anzhelika A. Poliakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: lica.poliakova@mail.ru

Received 27 May 2017;
accepted 7 August 2017.

Abstract

Objective. To study the impact of cardiometabolic risk factors and polymorphic variants rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene on myocardial remodeling in the elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Design and methods.** We enrolled 257 patients with left ventricular hypertrophy (LVH) of various origin (mean age $57,7 \pm 11,2$ years; men — 5%, women — 48%): HCM ($n = 154$) and LVH caused by cardiometabolic risk factors ($n = 103$). The control group included 288 healthy donors. A standard clinical (laboratory and instrumental) diagnostic methods were applied. Genotyping for SNPs rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene was performed using real time polymerase chain reaction (PCR). **Results.** Pre-obesity and obesity in patients with HCM

were associated with increased left ventricular (LV) posterior wall thickness ($14,82 \pm 3,6$ versus $12,77 \pm 3,69$ mm, respectively, $p = 0,01$), but not with the LV mass index and the interventricular septum. Obese HCM patients had greater detection rate of the symmetrical LVH (64 versus 10% in non-obese HCM patients, $p = 0,001$). We observed a significant increase in frequency of TT genotype of rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene in patients with LVH of various origin compared to healthy group: 81,6 vs. 71,5% (TT : TC+CC, $p = 0,007$) and 54,1 vs. 43,1% (TT : TC+CC, $p = 0,002$), respectively. The allele frequency also differs for rs2290149 (T : C = 89,6 : 10,4% vs. 82,3 : 17,7%; odds ratio (OR) = 1,864, 95% confidence interval (CI) 1,306 to 2,660; $p = 0,01$) and for rs10838692 (T : C = 72,6 : 27,4% vs. 62,2 : 37,8%; OR = 1,611, 95% CI 1,246 to 2,082; $p = 0,01$). We found a significant increase in frequency of TT genotype of rs10838692 of MADD gene in patients with HCM 55,2% (TT : TC+CC, $p = 0,019$) and LVH caused by cardiometabolic risk factors — 52,4% (TT : TC+CC, $p = 0,014$) compared to healthy group (43,1%). We also detected a trend towards the predominance of the TT genotype in rs2290149 of the MADD gene in patients with LVH caused by cardiometabolic risk factors (80,4%) (TT : TC+CC, $p = 0,097$), reaching a statistical significance in the HCM group (82,5%) (TT : TC+CC, $p = 0,025$) compared to healthy group (71,5%). The allele frequency also differs for rs2290149 (T : C = 89,9 : 10,1%, $p = 0,01$ in HCM; 89,2 : 10,8%, $p = 0,04$ in LVH caused by cardiometabolic risk factors) versus 82,3 : 17,7% in control group and for rs10838692 (T : C = 72,4 : 27,6%, $p = 0,01$; 72,8 : 27,2%, $p = 0,01$, respectively) versus 62,2 : 37,8% in control. **Conclusions.** Pre-obesity and obesity in patients with HCM led to a greater LV posterior wall thickness and symmetrical myocardial remodelling. The T allele and TT genotype of SNPs rs10838692 and rs2290149 of the MADD gene were associated with the presence of LVH of various origin in the older subjects, but do not affect the degree of myocardial hypertrophy. Patients with HCM showed greater frequency of simultaneous carriage of the TT genotype and combined carriage of the T allele of the polymorphic variants rs10838692 and rs2290149 of the MADD gene compared to the control group. The presence of obesity/overweight in patients with combined carriage of the TT genotype and simultaneous carriage of the T allele is associated with a greater thickness of the LV posterior wall, an increase in the left atrium size and the LV end-diastolic dimension.

Key words: left ventricular hypertrophy of various origin, idiopathic hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy, cardiometabolic risk factors, polymorphic variants of MADD gene, comorbidities

For citation: Poliakova AA, Gudkova AY, Krutikov AN, Semernin EN, Kozlenok AV, Pyko SA, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):29–40. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее распространенное наследственное заболевание сердца [1]. Клиническая картина при ГКМП гетерогенна и варьирует даже у носителей одинаковых мутаций [2, 3].

На фенотипические проявления ГКМП воздействуют как конкретные причинные генетические дефекты, ответственные за развитие заболевания, так и полиморфные варианты генов-модификаторов [4–6].

Актуальность изучения полиморфных вариантов, расположенных в кластере генов MYBPC3 (миозин-связывающий белок C) и MADD (белок домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы) в когорте пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), обусловленной факторами кардиометаболического риска, впервые продемонстрирована в работе Wu С.К. и соавторов в 2012 году [7]. Ген MADD кодирует белок, который взаимодействует с рецептором 1-го типа фактора некроза опухоли альфа (TNFR1) и, модулируя активность фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), приводит

к активации митоген-активируемой протеинкиназы. Через TNFR1 обеспечивается активация сигнальных каскадов, регулирующих процессы воспаления, пролиферации, выживания клеток, а также апоптоза [8–10]. Показано, что TNF- α обладает способностью индуцировать гипертрофию миокарда [11]. Альтернативно реализация эффектов гена MADD может происходить посредством регуляции экспрессии гена MYBPC3 в силу их непосредственной близости и наличия регуляторных участков в интронах гена MADD [7]. Изучение вклада полиморфных вариантов гена MADD в особенности клинического течения ГКМП в доступной нам литературе отсутствует.

При анализе особенностей развития ГКМП в старшей возрастной группе желательным учитывать наличие коморбидной патологии, особенно факторов кардиометаболического риска, частота которой существенно увеличивается с возрастом [12–20]. Известен факт того, что ожирение изменяет ремоделирование сердца независимо от вклада артериальной гипертензии (АГ) [13, 17, 18, 21–23]. Зарубежными авторами получены данные о воз-

действию ожирения на фенотипические проявления ГКМП [12, 19, 24, 25], морфологию миокарда и обструкцию выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) [24].

В связи с этим представляется актуальным исследование влияния полиморфных вариантов гена MADD и факторов кардиометаболического риска на ремоделирование сердца при ГКМП в старшей возрастной группе.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включено 257 пациентов с ГЛЖ различного генеза. Возраст пациентов варьировал от 45 лет до 91 года, в среднем — $57,5 \pm 12,2$ года, из них мужчин — 59%, женщин — 41%.

В зависимости от происхождения ГЛЖ пациентов разделили на две группы. Первую группу составили 154 пациента с ГЛЖ, определенной как утолщение одной из стенок ЛЖ ≥ 15 мм по данным эхокардиографического исследования, соответствующее критериям гипертрофической кардиомиопатии согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014 года [1].

У пациентов с ГКМП и сопутствующей патологией в виде ожирения, АГ, сахарного диабета был установлен 1 из следующих критериев и более: семейный анамнез ГКМП или внезапная сердечная смерть (ВСС) в молодом и среднем возрасте у родственников первой линии родства, дебют АГ после установления диагноза ГКМП или несоответствие между выраженной гипертрофией ЛЖ (максимальная толщина стенок более 20 мм) и недавно возникшей легкой и умеренной АГ [12], наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ, выраженных изменений реполяризации, сочетание с гипертрофией правого желудочка, верхушечная ГКМП.

Вторая группа представлена 103 пациентами с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска [26, 27], сопоставимыми по полу и возрасту с группой пациентов с ГКМП, с толщиной хотя бы одной стенки ЛЖ более 12 мм и отсутствием критериев ГКМП. В нашей работе мы использовали три подхода для выявления метаболического синдрома (МС). Кластер факторов, составляющих МС, соответствовал принятым критериям (NCEP ATP III [28], IDF [29] и JIS от 2009 года [30]).

Группу контроля для генетического исследования составили 288 здоровых доноров без сердечно-сосудистых заболеваний и другой тяжелой патологии.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе генетического анализа. Работа одобрена этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Методы

Пациентам проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные диагностические процедуры (определение уровня глюкозы и липидного спектра (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности), электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, в ряде случаев — магнитно-резонансная томография сердца). Антропометрия проводилась согласно следующим методикам: были измерены рост и масса тела с последующим вычислением индекса массы тела по формуле Кетле. Измерение окружности талии осуществлялось с помощью сантиметровой ленты с регулируемым натяжением в положении стоя. Эхокардиографическое исследование с оценкой размеров левого предсердия (ЛП), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ проводилось на приборе Philips в соответствии с рекомендациями Американского общества по эхокардиографии от 2015 [31] и 2016 [32] годов.

Для изучения полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD ДНК выделялась из цельной крови с помощью автоматизированного процессора магнитных частиц King Fisher с использованием набора Machery-Nagel NucleoMag 96 blood. Идентификация данных полиморфных вариантов проводилась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллель-специфических зондов фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System и набора реагентов фирмы «Синтол».

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, SPSS 22. Данные представлены в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя (различия количественных параметров в независимых группах) использовался

критерий Манна–Уитни. Сравнение дискретных (прерывных) величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было меньше 5, то использовался двусторонний критерий Фишера. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона — χ^2 . Различия считались статистически значимыми при показателе $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов с ГКМП (первая группа) составил от 45 лет до 91 года, в среднем $57,7 \pm 11,2$ года и был сопоставим с возрастом в группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (вторая группа), где варьировал от 46 до 82 лет, среднее значение $57,3 \pm 11,2$ года.

В работе изучено влияние факторов кардиометаболического риска на ремоделирование миокарда, характеристика которых в указанных группах пациентов представлена в таблице 1.

Большая частота выявления МС отмечается при использовании критериев IDF и JIS, при применении которых получены одинаковые показатели. В связи с этим для дальнейшего анализа выбраны последние критерии JIS от 2009 года.

У пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе отмечается высокая частота выявления отдельных компонентов МС. Так, АГ является наиболее частым фактором кардиометаболического риска и встречается у 70% пациентов с ГКМП, в группе с ГЛЖ выявлена в 89% наблюдений. В двух груп-

пах пациентов длительность, тяжесть АГ, характер проводимой антигипертензивной терапии сопоставимы. Значимые различия между группами получены в показателе диастолического уровня артериального давления ($p = 0,02$). Так, в подгруппе с ГКМП уровень диастолического артериального давления составил $80,58 \pm 11,06$ мм рт. ст., в группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, выше — $84,57 \pm 7,39$ мм рт. ст., при этом показатели оставались в пределах нормальных значений на фоне проводимой терапии. Вторым по частоте выявления компонентом МС является ожирение или избыточная масса тела, которые наблюдаются в группе ГКМП в 25 и 34% случаев, а в группе ГЛЖ — в 55 и 27% случаев соответственно. Показатели окружности талии, превышающие верхнюю границу нормы, выявлены в указанных группах в 79 и 90% наблюдений.

Таким образом, несмотря на большую частоту отдельных факторов кардиометаболического риска в группе с ГКМП, перечисленные показатели существенно чаще отмечены в группе пациентов с ГЛЖ ($p = 0,001$). Гипергликемия (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л при среднем уровне $7,6 \pm 2,54$ ммоль/л) наблюдалась у 67% пациентов с ГКМП и у 76% с ГЛЖ, гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л) у 35 и 59%, сниженные показатели ЛПВП (ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л у женщин и $< 1,0$ ммоль/л у мужчин) — у 61 и 64% соответственно. Значимых различий по указанным показателям между группами не было выявлено. МС также встречается практически в два раза реже

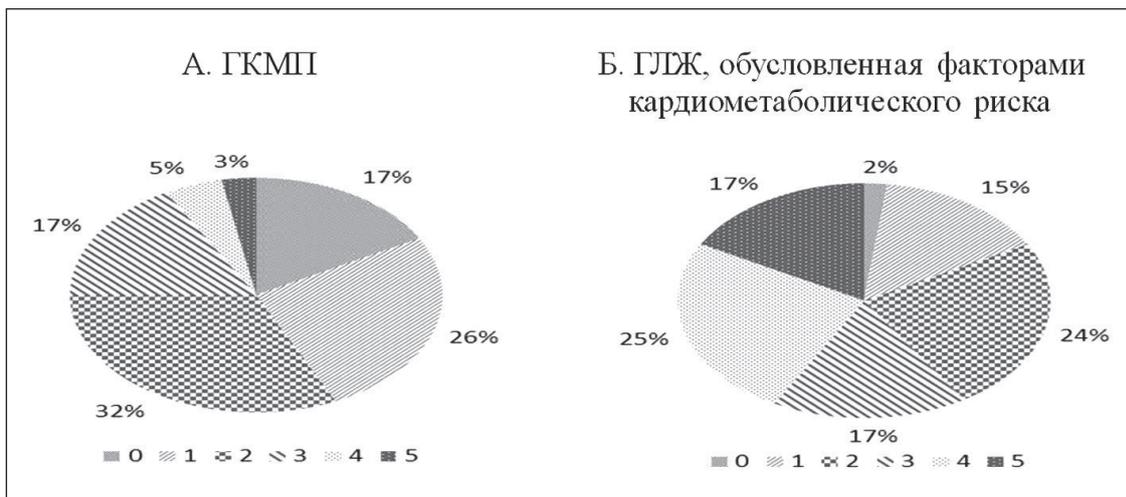
Таблица 1

ЧАСТОТА ФАКТОРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА В СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ

Показатель	Идиопатическая ГКМП (n = 154)	ГЛЖ, обусловленная факторами кардиометаболического риска (n = 103)
АГ, %	70	89
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	25	55
$25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$, %	34	27
ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, %	79	90
Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, %	67	76
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, %	35	59
ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л у женщин и $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, %	61	64
АТР III (модификация 2005 год), %	22	52
IDF 2005, %	26	59
JIS 2009, %	26	59

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Рисунок 1. Частота сочетания компонентов метаболического синдрома в группах пациентов с гипертрофией левого желудочка различного генеза в старшей возрастной группе (критерии JIS, 2009 год)



Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

у пациентов с ГКМП по сравнению с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (22 против 52% по критериям АТР III, 26 против 59% в соответствии с критериями IGF и JIS, $p = 0,001$).

Изучена частота сочетания компонентов МС у пациентов с ГКМП и ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, старше 45 лет, что представлено на рисунке 1.

В группе пациентов с ГКМП «полный» МС выявлен в 3% случаев, в то время как в группе пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, — в 17%. При этом у пациентов с ГКМП наиболее часто имеет место один или два компонента МС, что составило 26 и 32% соответственно.

В ходе исследования изучено воздействие факторов кардиометаболического риска (АГ, ожирения, сахарного диабета) на фенотипические проявления ГКМП в старшей возрастной группе. Результаты, отражающие вклад ожирения в ремоделирование сердца у пациентов с ГКМП, представлены в таблице 2.

У пациентов с ГКМП наличие ожирения / избыточной массы тела приводило к увеличению толщины ЗС ЛЖ ($14,82 \pm 3,6$ мм при наличии ожирения / избыточной массы тела и $12,77 \pm 3,69$ мм без ожирения соответственно, $p < 0,01$), но не влияло на толщину МЖП и ИММ ЛЖ, а также способствовало большей частоте симметричного варианта ремоделирования сердца (64% случаев, $p = 0,001$),

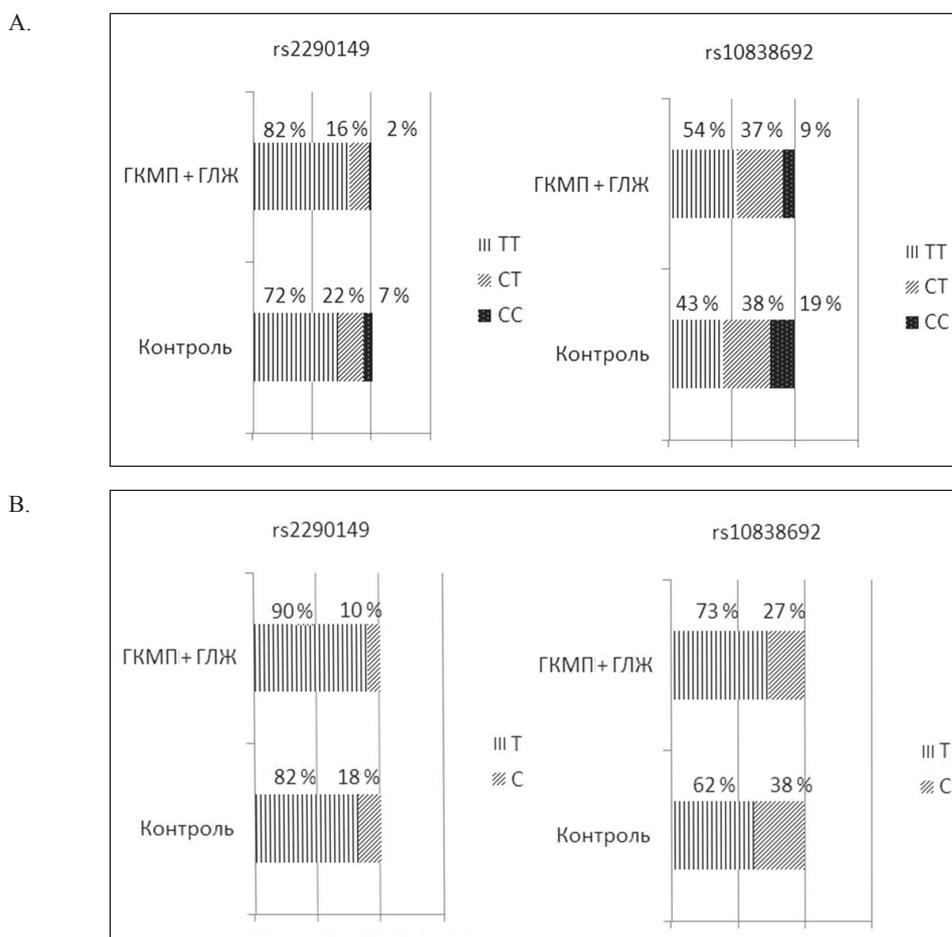
Таблица 2

СРАВНЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ / ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

Показатель	ГКМП + ожирение / избыточная масса тела (85 пациентов)	ГКМП без ожирения (59 пациентов)
МЖП, мм	$18,72 \pm 4,14$	$20,31 \pm 5,52$
ЗС ЛЖ, мм	$14,82 \pm 3,6$	$12,77 \pm 3,69$
ИММ ЛЖ, г/м ²	$191,06 \pm 57,98$	$189,84 \pm 64,09$
КДР, мм	$48,51 \pm 7,81$	$44,87 \pm 7,71$
ФВ, %	$56,03 \pm 14,26$	$61,38 \pm 13,04$
ЛП, мм	$50,04 \pm 8,01$	$45,65 \pm 8,81$
Концентрическая ГЛЖ, %	98	96
Эксцентрическая ГЛЖ, %	2	4
Симметричная ГКМП, %	64	10
Асимметричная ГКМП, %	36	90
Обструктивная ГКМП, %	26	34

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

Рисунок 2. Распределение генотипов (А) и встречаемость аллелей (В) полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD у пациентов с гипертрофией левого желудочка различного генеза и в контрольной группе



Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

в то время как у пациентов с ГКМП без ожирения / избыточной массы тела превалировал асимметричный вариант (90% наблюдений, $p = 0,001$). Обструктивные формы заболевания у пациентов с ГКМП и ожирением / избыточной массой тела составили 34 против 26% при ГКМП без ожирения / избыточной массы тела без значимых различий между группами. Независимо от наличия или отсутствия ожирения у пациентов с ГКМП превалировала концентрическая ГЛЖ, выявляемая в 98 и в 96% случаев соответственно. У пациентов с ожирением / избыточной массой тела отмечается большая величина конечного диастолического размера (КДР) ($48,51 \pm 7,81$ и $44,87 \pm 7,71$ мм, $p = 0,01$, но при этом значения остаются в пределах нормальных значений), и ЛП ($50,04 \pm 8,01$ и $45,65 \pm 8,81$ мм, $p = 0,01$). Фракция выброса ЛЖ при ГКМП с ожирением / избыточной массой тела не отличалась от фракции выброса у пациентов с ГКМП без ожирения и составила $56,03 \pm 14,26$ против $61,38 \pm 13,04$ соответственно, $p = 0,08$. У пациентов с ГКМП с наличием ожирения / избыточной массой тела выявлена большая встречаемость других компонентов МС:

АГ (80 против 53%), сахарного диабета (33 и 29%), дислипидемии (68 против 54%).

В работе изучено влияние полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD на ремоделирование миокарда при ГЛЖ различного генеза (ГКМП и ГЛЖ, обусловленная факторами кардиометаболического риска) в старшей возрастной группе.

При применении критерия хи-квадрат выявлены значимые различия в распределении генотипов ($p = 0,007$ и $p = 0,002$ соответственно) и встречаемости аллелей ($p = 0,01$) полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в группе пациентов с ГЛЖ различного генеза по сравнению с контрольной группой, что продемонстрировано на рисунке 2.

Нами выявлено, что у пациентов с ГЛЖ различного генеза превалировал ТТ генотип полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD. Распределение аллелей Т : С полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в группе пациентов с ГЛЖ различного генеза отличалось от группы контроля и составило 89,6 : 10,4% против 82,3 :

17,7% (отношение шансов (ОШ) = 1,864, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,306 ÷ 2,660, $p = 0,01$) и 72,6 : 27,4% против 62,2 : 37,8% (ОШ = 1,611, 95% ДИ = 1,246 ÷ 2,082, $p = 0,01$) соответственно.

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD также проанализировано в двух группах пациентов, разделенных по этиологическому принципу. Первую группу составили пациенты с диагнозом ГКМП ($n = 154$), вторую — лица с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска ($n = 103$). Распределение генотипов и аллелей в указанных группах пациентов приведено в таблице 3.

В группе пациентов с ГКМП обнаружены значимые отличия в большей встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD.

ТТ генотип полиморфных вариантов rs2290149 (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,872, 95% ДИ = 1,149 ÷ 3,05, $p = 0,025$) и rs10838692 (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,629, 95% ДИ = 1,099 ÷ 2,416, $p = 0,019$) гена MADD в подгруппе с ГКМП выявлен в 82,5 и 55,2% случаев по сравнению с группой контроля, где наблюдается в 71,5 и 43,1% соответственно. Распределение аллелей Т : С полиморфного варианта rs2290149 гена MADD составило 89,9 : 10,1% и значимо отличалось от группы контроля: 82,3 : 17,7% (ОШ = 1,923, 95% ДИ = 1,253 ÷ 2,951, $p = 0,01$), полиморфного варианта rs10838692 гена MADD 72,4 : 27,6% против 62,2 : 37,8% в группе контроля (ОШ = 1,598, 95% ДИ = 1,182 ÷ 2,159, $p = 0,01$).

Во второй группе, включающей пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, выявлена тенденция к превалированию ТТ генотипа полиморфного варианта rs2290149 ($p = 0,097$) и существенные отличия в преобладании ТТ генотипа rs10838692 и Т аллеля полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD.

ТТ генотип полиморфного варианта rs2290149 выявлен у пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, в 80,4 против 71,5% в группе контроля (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,632, 95% ДИ = 0,940 ÷ 2,834, $p = 0,097$), ТТ генотип полиморфного варианта rs10838692 гена MADD в 52,4 случаев против 43,1% в контрольной группе (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,458, 95% ДИ = 0,928 ÷ 2,290, $p = 0,014$). В указанной группе распределение аллелей Т : С полиморфного варианта rs2290149 составило 89,2 : 10,8% против 82,3 : 17,7% в контрольной группе (ОШ = 1,780, 95% ДИ = 1,089 ÷ 2,910, $p = 0,04$), полиморфного варианта rs10838692 гена MADD 72,8 : 27,2% против 62,2 : 37,8% в группе контроля (ОШ = 1,631, 95% ДИ = 1,149 ÷ 2,315, $p = 0,01$).

Таким образом, в каждой из исследованных групп обнаружена более высокая встречаемость ТТ генотипа и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD по сравнению с группой контроля, однако отличий в распределении генотипов и аллелей у пациентов с ГКМП и ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, не получено. Также не установлено отличий в распределении генотипов и встре-

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS2290149 И RS10838692 ГЕНА MADD В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ФАКТОРАМИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА, И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Генотипы и аллели полиморфных вариантов	Идиопатическая ГКМП (n = 154)	Группа контроля (n = 288)	ГЛЖ, обусловленная факторами кардиометаболического риска (n = 103)
rs2290149			
СС	2,6%	6,9%	2%
СТ	14,9%	21,5%	17,6%
ТТ	82,5%	71,5%	80,4%
Аллель С	10,1%	17,7%	10,8%
Аллель Т	89,9%	82,3%	89,2%
rs10838692			
СС	10,4%	18,8%	6,8%
СТ	34,4%	38,2%	40,8%
ТТ	55,2%	43,1%	52,4%
С (минорный аллель)	27,6%	37,8%	27,2%
Т (мажорный аллель)	72,4%	62,2%	72,8%

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 4

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОДНОВРЕМЕННЫМ НОСИТЕЛЬСТВОМ
ГЕНОТИПА ТТ И СОЧЕТАННЫМ НОСИТЕЛЬСТВОМ АЛЛЕЛЯ Т
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОЖИРЕНИЯ**

Показатель	ГКМП + ожирение / избыточная масса тела	ГКМП без ожирения / избыточной массы тела	p
Одновременное носительство генотипа ТТ	n = 36	n = 37	
МЖП, мм	19,13 ± 4,27	20,53 ± 5,57	0,416
ЗС ЛЖ, мм	15,44 ± 0,57	13,39 ± 0,73	0,002
ИММ ЛЖ, г/м ²	202,11 ± 53,72	183,41 ± 69,15	0,120
КДР, мм	49,38 ± 1,45	44,24 ± 1,08	0,012
Индекс КДР, мм/м ²	24,88 ± 3,9	24,33 ± 6,44	0,774
ФВ, %	54,52 ± 16,57	59,84 ± 10,18	0,487
ЛП, мм	51,48 ± 1,34	45,99 ± 1,56	0,003
Индекс ЛП, мм/м ²	25,95 ± 3,36	26,35 ± 7,56	0,354
Одновременное носитель- ство аллеля Т	n = 64	n = 62	
МЖП, мм	18,32 ± 3,76	20,53 ± 5,07	0,019
ЗС ЛЖ, мм	14,81 ± 0,41	13,39 ± 0,59	0,003
ИММ ЛЖ, г/м ²	186,98 ± 46,71	192,92 ± 73,69	0,739
КДР, мм	48,90 ± 0,93	44,42 ± 1,14	0,001
Индекс КДР, мм/м ²	24,96 ± 3,52	25,16 ± 6,22	0,767
ФВ, %	56,12 ± 14,47	60,8 ± 13,08	0,189
ЛП, мм	50,52 ± 0,94	47,44 ± 1,4	0,010
Индекс ЛП, мм/м ²	25,69 ± 3,09	27,12 ± 6,59	0,619

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие.

чаемости аллелей в зависимости от пола и возраста (пациенты были подразделены на две группы < 60 и ≥ 60 лет).

Проведен анализ связи генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD со степенью выраженности гипертрофии, а также другими эхокардиографическими параметрами и наличием факторов кардиометаболического риска, однако статистически значимых различий не выявлено.

В дополнение нами проанализировано наличие одновременного носительства генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD в исследуемых группах пациентов. Установлено, что у пациентов с ГЛЖ различного генеза (p < 0,05 и p < 0,01 соответственно) и в группе с ГКМП (p < 0,05) сочетанное носительство генотипов ТТ, а также одновременное носительство аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD встречается значительно чаще по сравнению с группой контроля (p < 0,01).

В работе не было установлено существенных отличий по ИММ и другим показателям гипертрофии миокарда и варианту ремоделирования между

пациентами с сочетанным носительством генотипа ТТ и аллеля Т rs10838692 и rs2290149 и пациентами без такого носительства. Однако при разделении пациентов с ГКМП с одновременным носительством ТТ генотипа rs10838692 и rs2290149 на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения (n = 36 и n = 37 соответственно) нами были выявлены большие показатели толщины ЗС ЛЖ (15,44 ± 0,57 против 13,39 ± 0,73 мм, p < 0,002), размера ЛП (51,48 ± 1,34 против 45,99 ± 1,56 мм, p < 0,003) и КДР (49,38 ± 1,45 против 44,24 ± 1,08 мм, p < 0,012) в группе пациентов с ожирением. Сходные данные были получены и для группы с одновременным носительством Т аллеля (табл. 4).

Обсуждение

В настоящее время широко обсуждается роль факторов кардиометаболического риска в фенотипической гетерогенности ГКМП. В связи с этим важно иметь в виду, что влияние одиночных факторов сердечно-сосудистого риска на ГКМП фенотип неизбежно связано с целым рядом сосуществующих факторов [12, 16, 21–25, 33–34].

По данным статистического анализа, в когорте пациентов с ГКМП выявлены существенные раз-

личия в толщине ЗС ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения или избыточной массы тела. В результате толщина ЗС ЛЖ, но не МЖП, была значительно выше у пациентов с ГКМП и ожирением / избыточной массой тела. Аналогичные показатели получены в работе Olivotto I. и соавторов (2013), в которой показаны большая толщина ЗС ЛЖ и нарастание ИММ ЛЖ у пациентов с ГКМП и ожирением [12]. В соответствии с нашими данными, симметричный вариант ремоделирования миокарда выявлен в 64% случаев при сочетании ГКМП и ожирения / избыточной массы тела, а асимметричный вариант ремоделирования миокарда (отношение толщины МЖП к задней стенке ЛЖ $\geq 1,3$) превалировал в группе пациентов с ГКМП без ожирения. Таким образом, генетический компонент болезни является преобладающим фактором увеличения толщины МЖП. Симметричный вариант ГКМП чаще наблюдается при наличии ожирения [12].

В настоящем исследовании мы показали ассоциацию аллелей полиморфных вариантов гена MADD с развитием гипертрофии миокарда различного генеза. При этом в доступной литературе отсутствуют однозначные данные относительно механизма реализации эффекта данных полиморфных вариантов гена MADD. Он может быть обусловлен как влиянием полиморфного варианта на функциональную активность фермента, так и на степень его экспрессии. С учетом интронной локализации описанных полиморфных вариантов и отсутствием структурных эффектов в отношении кодируемых аминокислот их влияние на экспрессию белка представляется наиболее вероятным.

В соответствии с представленными результатами, у пациентов с ГЛЖ различного генеза в старшей возрастной группе генотип ТТ и аллель Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD встречаются чаще по сравнению с группой контроля, но значимо не влияют на степень выраженности гипертрофии миокарда. Важно также отметить, что для обоих полиморфных вариантов аллель С и генотип СС ассоциированы с протективным эффектом в отношении гипертрофии миокарда. В группе пациентов с ГКМП установлены существенные отличия в большей частоте выявления генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 по сравнению с группой контроля. В группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, также определялась более высокая частота генотипа ТТ полиморфного варианта rs10838692 и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692.

Отличий в распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 ге-

на MADD у пациентов указанных групп в зависимости от этиологии ГЛЖ не получено.

В японской популяции, описанной Wu С. К. и соавторами (2012), установлено сцепление аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD [7]. В исследуемой нами популяции данное сцепление не было подтверждено. Однако в проанализированных нами группах обнаружено более частое одновременное носительство генотипа ТТ и сочетанное носительство аллеля Т у пациентов с ГЛЖ различного генеза и ГКМП. Сочетанное носительство генотипа ТТ и одновременное носительство аллеля Т не оказывает влияния на степень гипертрофии миокарда, размер камер сердца и другие эхокардиографические параметры. Однако у пациентов с ГКМП с сочетанным носительством генотипа ТТ и одновременным носительством аллеля Т наличие ожирения / избыточной массы тела способствует большей толщине ЗС ЛЖ и увеличению размеров ЛП и КДР.

Изучаемые полиморфные варианты rs2290149 и rs10838692 расположены в генетическом кластере MYBPC3 и MADD генов. В соответствии с литературными данными неизвестно, является ли ген MADD самостоятельным геном-модификатором или вовлечен в регуляцию гена MYBPC3 [7, 35]. В работе Wu С. К. и соавторов (2012) выявлена значимая связь полиморфного варианта rs2290149 гена MADD с наличием диастолической сердечной недостаточности в когорте пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, в старшей возрастной группе. В нашем исследовании в сопоставимых по возрасту когортах пациентов с ГКМП и ГЛЖ аналогичной ассоциации не обнаружено, что может быть связано с разной встречаемостью отдельных компонентов МС в исследуемых популяциях и, собственно, генотипическими и фенотипическими отличиями исследуемых групп.

Заключение

Наличие ожирения / избыточной массы тела у пациентов с ГКМП ассоциировано с большей толщиной задней стенки ЛЖ, но не влияет на толщину МЖП. У пациентов с ГКМП присутствие ожирения сочетается с большей встречаемостью других компонентов МС: АГ, сахарным диабетом, дислипидемией. У пациентов с ГКМП и факторами кардиометаболического риска отмечается большая распространенность симметричного варианта ремоделирования сердца. Аллель Т и генотип ТТ полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD ассоциированы с наличием ГЛЖ у пациентов в старшей возрастной группе независимо от этиологии развития гипер-

трофии миокарда. У пациентов с ГКМП установлена большая частота выявления одновременного носительства генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD по сравнению с группой контроля. Наличие ожирения / избыточной массы тела у пациентов с одновременным носительством генотипа ТТ и аллеля Т способствует большей толщине ЗС ЛЖ, увеличению размеров ЛП и КДР.

Финансирование / Financing support

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, Грант № 14-15-00745-П. / The study is supported by the Russian Scientific Foundation, project # 14-15-00745-P.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284
- Ciro E, Nichols PF, Maron BJ. Heterogeneous morphologic expression of genetically transmitted hypertrophic cardiomyopathy. Two-dimensional echocardiographic analysis. *Circulation*. 1983;67(6):1227–33. doi:10.1161/01.CIR.67.6.1227
- Olivotto I, Girolami F, Nistri S, Rossi A, Rega L, Garbini F et al. The many faces of hypertrophic cardiomyopathy: from developmental biology to clinical practice. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009;2:349–367. doi:10.1007/s12265-009-9137-2
- Wang P, Zou Y, Fu C, Zhou X, Hui R. MYBPC3 polymorphism is a modifier for expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329(2):796–9.
- Marian AJ. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(3):242–52. doi:10.1097/01.HCO.0000013803.40803.6A
- Brugada R, Kelsey W, Lechin M, Zhao G, Yu QT, Zoghbi W et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med*. 1997;45(9):542–51.
- Wu CK, Huang YT, Lee JK, Chiang LT, Chiang FT, Huang SW et al. Cardiac myosin binding protein C and MAP-kinase activating death domain-containing gene polymorphisms and diastolic heart failure. *Plos One*. 2012;4(7): e35242. doi:10.1371/journal.pone.0035242
- Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003;10(1):45–65.
- Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol*. 2001;11(9):372–377.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2):149–160.
- Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL et al. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*. 1997;95(5):1247–52.
- Olivotto I, Maron BJ, Tomberli B, Appelbaum E, Salton C, Haas TS et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):449–57. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.062
- Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008;88(2):389–419. doi:10.1152/physrev.00017.2007
- Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med*. 1985;312(5):277–83. doi:10.1056/NEJM198501313120504
- Karam R, Lever HM, Healy BP. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(3):580–4. doi:10.1016/0735-1097(89)90596-2
- Shimizu M, Sugihara N, Shimizu K, Yoshio H, Ino H, Nakajima K et al. Asymmetrical septal hypertrophy in patients with hypertension: a type of hypertensive left ventricular hypertrophy or hypertrophic cardiomyopathy combined with hypertension? *Clin Cardiol*. 1993;16(1):41–6. doi:10.1002/clc.4960160110
- Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension*. 2007;49(1):34–9. doi:10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14
- Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc*. 1991;266(2):231–236. doi:10.1001/jama.1991.03470020057032
- Гудкова А. Я. Клинико-морфологические сопоставления и механизмы гипертрофии при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: дис. ... д-ра мед. наук: кардиология — 14.00.06, патологическая анатомия — 14.00.15. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова. 2006. 380 с. [Gudkova AY. Clinical and morphological comparisons and mechanisms of hypertrophy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Dissertatsiya doktora meditsinskih nauk: kardiologiya — 14.00.06, patologicheskaya anatomiya — 14.00.15. Saint-Petersburg Pavlov Medical University. 2006. 380 p. In Russian].
- Uwaifo GI, Fallon EM, Calis KA, Drinkard B, McDuffie JR, Yanovski JA. Improvement in hypertrophic cardiomyopathy after significant weight loss: case report. *South Med J*. 2003;96(6):626–31. doi:10.1097/01.SMJ.0000053254.23595.14
- Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(9):480–90. doi:10.1038/ncpcardio0964
- Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG et al. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):1063–71. doi:10.1016/j.echo.2006.03.033
- Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70(9):921–4. doi:10.1016/0002-9149(92)90739-L
- Canepa M, Sorensen LL, Pozios I, Dimaano VL, Hong-Chang L, Pinheiro AC et al. Comparison of clinical presentation, left ventricular morphology and hemodynamics, and exercise tolerance in obese versus non-obese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1182–1189. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.070
- Ommen SR, Lopez-Jimenez F. Obesity and hypertrophic cardiomyopathy: chickens, eggs, and causality: clinical skills remain the key to caring for patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):458–9. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.063
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction

therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2432–2446. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.824

27. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Despres JP, Ndumele CE et al. The cardio metabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1050–1067. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1328

28. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404

29. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366 (9491):1059–1062. doi:10.1016/S0140–6736 (05)67402–8

30. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120 (16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

31. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16 (3):233–70. doi:10.1093/ehjci/jev014

32. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. doi:10.1093/ehjci/jew082

33. Wong RC, Tan KB. Asymmetric left ventricular hypertrophy associated with morbid obesity mimicking familial hypertrophic cardiomyopathy. *Singapore Med J*. 2014;55(12): e201–4. doi:10.11622/smedj.2014186

34. Alpert MA, Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N. Management of obesity cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3(2):225–30. doi:10.1586/14779072.3.2.225

35. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*. 2000;102(16):1944–9. doi:10.1161/01.CIR.102.16.1944

Информация об авторах

Полякова Анжелика Александровна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гудкова Александра Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Крутиков Александр Николаевич — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семернин Евгений Николаевич — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козленок Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом физиологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пыко Светлана Анатольевна — кандидат технических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» 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, заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.

Author information

Anzhelika A. Poliakova, MD, Senior Researcher, Research Department of the Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Cardiomyopathy Laboratory, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Alexandra Ya. Gudkova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Head, Cardiomyopathy Laboratory, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandr N. Krutikov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Department of the Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Cardiomyopathy Laboratory, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Evgeniy N. Semernin, MD, PhD, Head, Research Department of the Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey V. Kozlenok, MD, PhD, Head, Research Department of the Circulatory Physiology, Almazov National Medical Research Centre;

Svetlana A. Pyko, MD, Senior Researcher, Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeniy V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, General Director, Almazov National Medical Research Centre; Head, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; President of the Russian Society of Cardiology, Main Cardiologist of St Petersburg and the North-West Federal District.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331.1-053.9

Предикторы наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса среди амбулаторных больных артериальной гипертензией с одышкой старше 60 лет

О. А. Штегман, П. В. Вырва, М. М. Петрова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

Контактная информация:

Штегман Олег Анатольевич,
ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России,
ул. П. Железняк, д. 1, г. Красноярск,
Россия, 660022.
Тел.: +7(391)298–24–64.
E-mail: cvb2@list.ru

*Статья поступила в редакцию
11.08.17 и принята к печати 08.11.17.*

Резюме

Актуальность. Одышка является самым частым, но не специфическим проявлением хронической сердечной недостаточности (ХСН). Артериальная гипертензия (АГ) может быть причиной ХСН, для верификации которой чаще всего требуется проведение эхокардиографии с тканевой доплерометрией, не всегда доступной в повседневной практике. Выделение доступных для практического врача предикторов наличия ХСН у больных АГ, имеющих одышку, является важной научной задачей. **Цель исследования** — выявление предикторов наличия ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) среди амбулаторных больных АГ с одышкой старше 60 лет. **Материалы и методы.** В исследование было включено 116 амбулаторных больных АГ с одышкой старше 60 лет с ФВ 50% и более. Критерием исключения из исследования явилось наличие других заболеваний, кроме АГ, способных приводить к развитию ХСН. Всем больным проводились тест с 6-минутной ходьбой и эхокардиография с тканевой доплерометрией. **Результаты.** ХСН была подтверждена в 52,6% случаев. Жалобы на сердцебиение, тяжесть в правом подреберье, отеки ног, а также снижение толерантности к физической нагрузке встречались среди пожилых больных АГ с одышкой часто и не позволяли подтвердить наличие ХСН. В группе с подтвержденной ХСН наблюдались более высокие уровни привычного и максимального систолического артериального давления (САД), стаж заболевания был больше, и материальные возможности были ниже. **Заключение.** Среди пожилых амбулаторных больных АГ с одышкой у каждого второго отсутствуют эхокардиографические признаки ХСН. Выявление при самоизмерении у таких пациентов САД более 140 мм рт. ст. повышает вероятность наличия ХСН с сохраненной ФВ в 6 раз. При оценке клинической вероятности наличия сердечной недостаточности у пожилого больного АГ с одышкой следует принимать во внимание длительность повышения артериального давления более 20 лет и недостаточные материальные возможности по приобретению лекарственных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, одышка, сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией, тканевая доплерометрия, систолическое артериальное давление, пожилой возраст

Для цитирования: Штегман О. А., Вырва П. В., Петрова М. М. Предикторы наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса среди амбулаторных больных артериальной гипертензией с одышкой старше 60 лет. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):41–47. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-41-47

Predictors of heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive outpatients with dyspnea

O. A. Shtegman, P. V. Virva, M. M. Petrova
Krasnoyarsk State Medical University named after
Professor V. F. Vojno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:
Oleg A. Shtegman,
Krasnoyarsk State Medical
University named after
Professor V. F. Vojno-Yasenetsky,
1 P. Zheleznyak street, Krasnoyarsk,
660022 Russia.
Phone: +7(391)298–24–64.
E-mail: cvb2@list.ru

Received 11 August 2017;
accepted 8 November 2017.

Abstract

Background. Dyspnea is the most frequent, but not specific manifestation of the chronic heart failure (CHF). The arterial hypertension (HTN) is one of the causes of CHF. Its verification requires an echocardiography with tissue Doppler, which is not always available in routine practice. Identification of easily estimable CHF predictors in hypertensive patients with dyspnea is an important task. **Objective** of our study was the identification of the predictors of CHF with preserved ejection fraction (EF) among hypertensive outpatients with dyspnea. **Design and methods.** We included 116 outpatients with HTN and dyspnea over 60 years old with $EF \geq 50\%$. Exclusion criteria were concomitant diseases which might lead to CHF. All patients performed the 6-minute walk test and echocardiography with tissue Doppler. **Results.** CHF was confirmed in 52,6% patients. Palpitations, right-sided heaviness below the ribs, swollen feet, as well as reduced tolerance to physical activity were more frequent in older patients with HTN and dyspnea and did not allow to confirm CHF. Patients with confirmed CHF showed higher levels of systolic blood pressure (SBP). They had longer disease anamnesis and lower financial resources. **Conclusions.** Among elderly hypertensive outpatients with dyspnea every second one has no echocardiographic signs of CHF. $SBP \geq 140$ mm Hg according to home measurements is associated with the 6-fold higher probability of CHF with preserved ejection fraction. In the elderly hypertensive outpatients with dyspnea, the duration of HTN more than 20 years and limited financial resources for medications are associated with the increased probability of CHF.

Key words: arterial hypertension, dyspnea, heart failure with preserved ejection fraction, tissue Doppler, systolic blood pressure, elderly patients

For citation: Shtegman OA, Virva PV, Petrova MM. Predictors of presence of heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive outpatients with dyspnea. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):41–47. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-41-47

Введение

У больных, перенесших инфаркт миокарда, имеющих сахарный диабет, порок сердца или кардиомиопатию, высока вероятность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Однако даже наличие одышки у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием далеко не всегда означает наличие ХСН [2]. Согласно последним данным [3], жалоба на одышку слабо коррелирует с максимальным потреблением кислорода на фоне нагрузочного теста. При этом в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости взрослого населения как Сибири [4], так и всего мира [5] большую долю занимают пациенты с артериальной гипертензией (АГ), у большей части которых нет сердечной недостаточности. Для АГ характерно постепенное формирование ХСН с отсутствием снижения фракции выброса (ФВ) и кардиомегалии [6, 7], что требует использования тканевой доплерометрии для точной диагностики [8]. С наступлением пожилого возраста у людей обычно снижается уровень физической активности, увеличивается вероятность наличия сердечно-сосудистого заболевания, а переносимость нагрузок становится хуже, что может напоминать симптомы ХСН. При этом специфичность повышения уровня натрийуретического пептида с возрастом существенно снижается [9]. Выделение доступных для практического врача предикторов наличия ХСН у больных АГ с жалобами на одышку, является важной научной задачей.

Цель исследования — определение маркеров наличия ХСН с сохраненной ФВ среди амбулаторных больных АГ с одышкой.

Материалы и методы

В исследование включено 116 амбулаторных больных АГ старше 60 лет с жалобами на одышку без других заболеваний, кроме АГ, способных приводить к развитию ХСН (пороков сердца, кардиомиопатий, ишемической болезни сердца, фибрилляции/трепетания предсердий, миокардитов, перикардитов и сахарного диабета). Все пациенты регулярно принимали антигипертензивные препараты.

У пациентов уточняли максимальные показатели систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), привычные уровни САД и ДАД регистрировались как мода из последних 10 самостоятельных измерений. У пациентов оценивались продолжительность АГ и толерантность к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой. Материальные возможности пациента могли сказаться

на полноценности лечения АГ. Возможности приобретения лекарственных препаратов оценивались по собственной балльной шкале. Возможность приобрести лекарства не дороже 200 рублей в месяц оценивалась в 1 балл. При возможности приобрести лекарства на сумму свыше 200 рублей в месяц, но менее 500 рублей в месяц оценка составляла 2 балла. Возможность покупать лекарства на сумму свыше 500 рублей в месяц, но менее 1000 рублей в месяц соответствовала 3 баллам. Возможность приобретения лекарств на сумму свыше 1000 рублей в месяц, но менее 2000 рублей в месяц соответствовала 4 баллам. Возможность приобретать лекарства на сумму свыше 2000 рублей в месяц соответствовала 5 баллам.

Все пациенты проходили эхокардиографическое исследование с тканевой доплерометрией. Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ диагностировали в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [10] при наличии у пациента жалоб на одышку, ФВ 50% и более, а также гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и/или расширения левого предсердия и/или снижения усредненной максимальной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') менее 0,09 м/с по данным тканевой доплерометрии и/или увеличения соотношения максимальной скорости раннего трансмитрального кровотока и усредненной максимальной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e') более 15. Кроме того, определялись толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, относительная толщина задней стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) по формуле: $ОТСЛЖ = ТЗСЛЖ_{д} \times 2 / КДР$. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле R. V. Devereux и соавторов [11]. После этого рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ как соотношение массы миокарда ЛЖ и площади поверхности тела.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 10. В связи с распределением, отличным от нормального, количественные величины представлены в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го процентилей). Значимость различий выборок оценивали с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (U) для несвязанных выборок. Значимость различий встречаемости качественных признаков анализировали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Для изучения взаимосвязей применялся корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции рангов Спирмена. Коэффициенты корреляции и различия считали значимыми при $p < 0,05$.

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
С ОДЫШКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Параметр	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 55)	p
Индекс ЛП, см/м ²	2,38 (2,22; 2,54)	2,14 (1,95; 2,16)	< 0,001
ОТСЛЖ	0,42 (0,35; 0,46)	0,38 (0,33; 0,42)	0,014
ФВ, %	62 (59; 70)	65 (59; 70)	0,69
E, м/с	0,63 (0,55; 0,78)	0,68 (0,57; 0,81)	0,5
e', м/с	0,08 (0,07; 0,10)	0,1 (0,09; 0,11)	< 0,001
E/e'	7,9 (6,6; 9,5)	7,1 (5,5; 8,3)	0,008
СДЛА, мм рт. ст.	29 (26; 34)	25 (23; 30)	0,018

Примечание: ЛП — левое предсердие; ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка; ФВ — фракция выброса левого желудочка, определенная по Simpson; E — максимальная скорость раннего трансмитрального кровотока; e' — усредненная максимальная скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

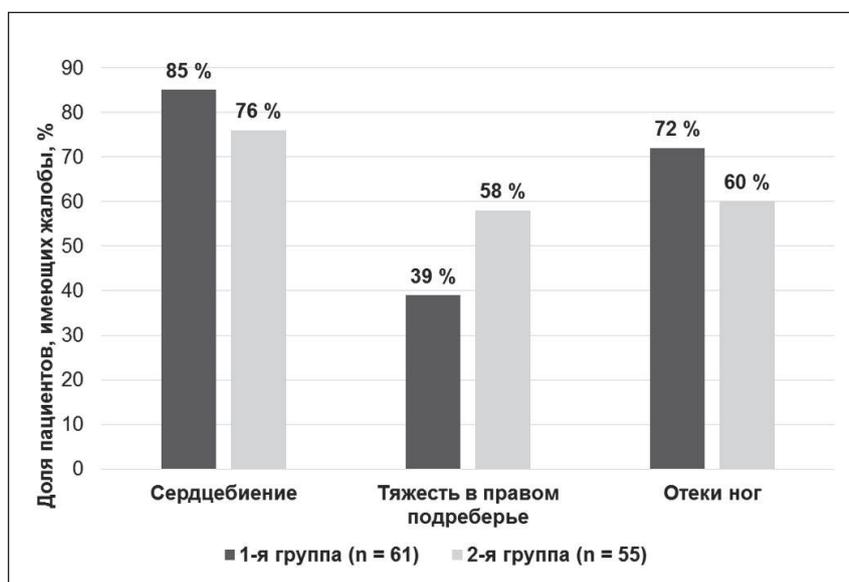
Результаты и обсуждение

Из 116 больных АГ с жалобами на одышку получили клинично-инструментальное подтверждение наличия ХСН у 61 человека (52,6%), соответственно у 55 человек (47,4%) одышка не была связана с ХСН. Среди причин возникновения одышки, не связанной с ХСН, были детренированность, ожирение, заболевания легких, тревожные расстройства. Анализ причин возникновения снижения толерантности к физической нагрузке у больных с исключенной ХСН показал, что чаще всего это были комбинации различных причин, таких как детренированность, ожирение, патология костно-суставного аппарата и заболевание нервной системы. Основной причиной наличия отеков у больных

с исключенной ХСН был прием антагонистов медленных кальциевых каналов (75% пациентов данной группы получали эти препараты). Пациенты с подтвержденной ХСН вошли в 1-ю группу, без ХСН — во 2-ю группу. Медиана функционального класса (ФК) ХСН у больных 1-й группы составила 2 (1; 2). При этом количество пациентов с I ФК составило 20 (33%), со II ФК — 24 (39%), с III ФК — 13 (21%). У 4 пациентов (7%) ФК оценить было невозможно в связи с заболеванием, не связанным с ХСН, которое привело к прекращению выполнения теста с 6-минутной ходьбой.

Эхокардиографические показатели групп представлены в таблице 1. Значимые отличия наблюдались в отношении показателей диастолической

Рисунок. Встречаемость жалоб на сердцебиение, чувство тяжести в правом подреберье и отеки ног у пожилых больных артериальной гипертензией с одышкой в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса



Примечание: * — значимые отличия при $p < 0,05$.

функции, которые и были критериями разделения на группы, показатели систолической функции не различались. Значимых связей между выраженностью снижения толерантности к нагрузкам и показателями нарушения диастолической функции не получено. Наиболее вероятно, что это обусловлено наличием сопутствующей патологии у пожилых больных ХСН, дополнительно создающих препятствия для выполнения нагрузок. То есть среди пациентов старше 60 лет невозможно судить о степени нарушения функции сердца по результатам теста с 6-минутной ходьбой.

Проведена оценка клинических проявлений, которые могут наблюдаться при ХСН в зависимости от инструментального подтверждения наличия нарушений диастолической функции (рис.). При этом установлена достаточно высокая частота периодических или постоянных жалоб на сердцебиение, тяжесть в правом подреберье и отеки ног у пациентов как 1-й, так и 2-й группы. А жалобы на тяжесть в правом подреберье даже несколько чаще предъявляли пациенты, у которых нарушение диастолической функции не было подтверждено. Таким образом, специфичность данных жалоб для сердечной недостаточности с сохраненной ФВ оказалась довольно низкой, что не позволяет их использовать в качестве доказательств наличия ХСН у пожилых больных АГ с одышкой.

Следующей задачей явилось сравнение показателей, которые потенциально могут являться предикторами наличия ХСН как причины одышки (табл. 2).

Учитывая, что в исследование были включены только пациенты пожилого возраста (старше 60 лет), по возрастному и гендерному признаку значимых отличий между группами не было. Так,

медиана возраста оказалась 68 лет в обеих группах, а доля мужчин составила 20% в 1-й группе и 15% — во 2-й группе ($p = 0,48$). Значимых отличий в классах лекарственных препаратов, используемых больными, также не получено.

Далее было проведено сравнение таких показателей тяжести АГ, как давность течения, максимальные и привычные уровни артериального давления, а также толерантность к нагрузкам. Уровни максимального и привычного артериального давления были значимо выше среди больных 1-й группы. Привычное САД более 140 мм рт. ст. встречалось среди пациентов первой группы в 30% случаев, а среди пациентов 2-й группы — в 5% случаев ($p < 0,001$). Таким образом, выявление у больного АГ с одышкой привычного САД более 140 мм рт. ст. повышает вероятность наличия у него ХСН в 6 раз. Максимальное САД 200 мм рт. ст. и более встречалось у 56% пациентов 1-й группы и 27% 2-й группы (отличие в 2,1 раза при $p = 0,0016$).

Несмотря на то, что толерантность к физической нагрузке, по данным теста 6-минутной ходьбы, была несколько ниже среди пациентов 1-й группы, в подавляющем большинстве случаев она была снижена среди пациентов 2-й группы, что не позволяет брать за основу результаты данного теста в решении вопроса о наличии ХСН у пожилых больных АГ с одышкой.

Медикаменты на сумму свыше 1000 рублей в месяц могли приобретать 21% пациентов 1-й группы и 40% пациентов 2-й группы (отличие в 1,9 раза). То есть материальные возможности пациентов могли сказаться на качестве лечения АГ. При проведении корреляционного анализа получена слабая, но значимая отрицательная связь возможностей пациента приобретать лекарства и наличия ХСН

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОДЫШКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Параметр	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 55)	p
Возраст, годы	68 (64; 72)	68 (61; 70)	0,17
Доля мужчин, %	20	15	0,48
Пройденная дистанция по тесту с 6-минутной ходьбой, м	400 (300; 450)	420 (350; 500)	0,04
Максимальный уровень САД, мм рт. ст.	200 (180; 220)	170 (160; 200)	< 0,001
Максимальный уровень ДАД, мм рт. ст.	107 (100; 120)	100 (90; 110)	0,02
Привычное САД, мм рт. ст.	140 (130; 150)	130 (120; 140)	< 0,001
Привычное ДАД, мм рт. ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	0,018
Длительность АГ, годы	13 (8; 20)	7 (3; 15)	0,0027
Показатель материальной обеспеченности, баллы	3 (2; 3)	3 (2; 4)	0,038

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

с сохраненной ФВ ($r = -0,2$), а также привычно-го САД ($r = -0,28$). Полученные данные не могут быть объяснены низкой комплаентностью больных, так как в исследование вошли пациенты, регулярно принимавшие антигипертензивные средства. Вероятно, что пациенты с низкими финансовыми возможностями покупали наиболее дешевые лекарственные средства, что не позволяло им достигать нормотензии и приводило к формированию ХСН. Но в нашем исследовании не проводилась оценка стоимости препаратов, принимаемых пациентами, поэтому высказаться однозначно по этому вопросу не представляется возможным. Сравнение частоты применения оригинальных и генерических лекарственных препаратов больными разных групп не выявило значимых отличий.

Медиана продолжительности АГ в 1-й группе больных составила 13 лет и 7 лет — во 2-й группе. Продолжительность АГ 20 лет и более встречалась у 41 % пациентов 1-й группы и у 20 % пациентов 2-й группы (отличие в 2,1 раза). Таким образом, продолжительность АГ при оценке вероятности наличия ХСН имеет значение.

Значимость ДАД для поражения органов-мишеней неоднозначна. Так, в исследовании W. B. Nielsen и соавторов (1997) уровень ДАД имел меньшее значение для риска развития инсульта в сравнении с САД [12]. Получены данные, что ДАД имеет большее прогностическое значение в сравнении с САД в отношении риска развития ишемической болезни сердца только в молодом возрасте [13]. По данным исследования САВЛ [14], степень достижения контролируемости САД напрямую связана с частотой выявления нарушений диастолической функции. В данном исследовании среди пациентов АГ, достигших САД менее 120 мм рт. ст., ХСН с сохраненной ФВ определялась в 46,8 % случаев, а среди пациентов, у которых сохранялся уровень САД 140 и более мм рт. ст., рассматриваемые нарушения наблюдались в 72,6 % случаев.

Следует принять во внимание, что САД нарастает с возрастом вплоть до 80 лет, в то время как ДАД нарастает лишь до 50 лет [15]. Происходит это в связи с увеличением артериальной жесткости, а следствием этого процесса является рост постнагрузки на ЛЖ и развитие диастолической ХСН [16]. В нашей работе продемонстрировано, что в качестве предварительной оценки вероятности наличия ХСН у больных АГ с жалобами на одышку старше 60 лет следует обращать внимание на максимальные и привычные показатели САД с учетом длительности повышения артериального давления.

Выводы

1. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ по данным эхокардиографии с тканевой доплерометрией находит подтверждение только у каждого второго пожилого амбулаторного больного АГ с одышкой.

2. У пожилых амбулаторных больных АГ с одышкой наличие периодических или постоянных жалоб на сердцебиение, одышку и отеки, как и снижение переносимости физических нагрузок, не может быть доказательством наличия ХСН.

3. Выявление при самоизмерении у пожилого больного АГ с одышкой привычного САД более 140 мм рт. ст. повышает вероятность наличия у него ХСН с сохраненной ФВ в 6 раз.

4. При оценке клинической вероятности наличия сердечной недостаточности у пожилого больного АГ с одышкой следует принимать во внимание длительность повышения артериального давления более 20 лет и недостаточные материальные возможности по приобретению лекарственных препаратов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick TH. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1): e000222. doi:10.1136/openhrt-2014-000222
2. Штегман О. А., Петрова М. М., Вывра П. В. Генез одышки у амбулаторных пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;4(82):63–66. [Shtegman OA, Petrova MM, Virva PV. The genesis of dyspnea in outpatients with suspected chronic heart failure. *Sibirskoye Medicinskoye Obozreniye = Siberian Medical Review*. 2013;4(82):63–66. In Russian].
3. Gaspard D, Kass J, Akers S, Hunter K, Pratter M. Patient-reported dyspnea correlates poorly with aerobic exercise capacity measured during cardiopulmonary exercise testing. *Lung*. 2017;195(5):613–617. doi:10.1007/s00408-017-0043-0
4. Штарик С. Ю., Петрова М. М., Кутумова О. Ю., Кононова Л. И. Распространенность курения и артериальной гипертензии среди взрослых жителей Красноярска, находящихся под наблюдением в городских поликлиниках. *Профилактическая медицина*. 2007;10(2):39. [Shtarik SY, Petrova MM, Kutumova OY, Kononova LI. The prevalence of smoking and hypertension among adults in Krasnoyarsk under observation in urban clinics. *Profilakticheskaya Medicina = Preventive Medicine*. 2007;10(2):39. In Russian].
5. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912

6. Rogers FJ, Gundala T, Ramos JE, Serajian A. Heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Osteopath Assoc*. 2015;115(7):432–42. doi:10.7556/jaoa.2015.089

7. Либис Р. А., Душина А. Г., Олейник Е. А. Особенности течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(6):513–519. [Libis RA, Dushina AG, Oleynik EA. Features of chronic heart failure with preserved ejection fraction in patients with essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(6):513–9. In Russian].

8. Negri F, Sala C, Valerio C, Mancina G, Cuspidi C. Role of tissue Doppler imaging for detection of diastolic dysfunction in the elderly: a study in clinical practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011;18(4):187–93. doi:10.2165/11593610-000000000-00000

9. Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL. Difficulties in the diagnosis of heart failure in patients with comorbidities. *Rev Clin Esp*. 2016;216(5):276–85. doi:10.1016/j.rce.2015.10.001

10. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журн. Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379–472. doi:10.18087/rhfj.2013.7.1860 [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev VA, Mareev YuV, Ovchinnikov AG et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost = Journal Heart Failure*. 2013;14(7):379–472. doi:10.18087/rhfj.2013.7.1860. In Russian].

11. 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):450–458. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X

12. Nielsen WB, Lindenstrom E, Vestbo J, Jensen GB. Is diastolic hypertension an independent risk factor for stroke in the presence of normal blood pressure in the middle-aged and elderly? *Am J Hypertens*. 1997;10(6):634–663.

13. Franklin SS, Wong ND. Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the Framingham Heart Study. *Global Heart*. 2013;8(149):49–57. doi:10.1016/j.gheart.2012.12.004

14. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Tugcu A et al. Association of blood pressure control level with left ventricular morphology and function and with subclinical cerebrovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006246. doi:10.1161/JAHA.117.006246

15. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361(9369):1629–41. doi:10.1016/S0140-6736(03)13302-8

16. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милагин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].

Информация об авторах

Штегман Олег Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России;

Вырва Полина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России;

Петрова Марина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, проректор по научной работе ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Author information

Oleg A. Shtegman, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Mobilization Training Health, Disaster Medicine and Ambulances, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Vojno-Yasenetsky;

Polina V. Vovirva, MD, PhD, Assistant Professor of Internal Diseases № 2, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Vojno-Yasenetsky;

Marina M. Petrova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Outpatient Therapy, Family Medicine with Courses on Healthy Lifestyles, Vice-rector, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Vojno-Yasenetsky.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.127-005.8

Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования РОКСИМ-Уз)

Г. А. Нагаева, Р. Ш. Мамутов

Акционерное общество «Республиканский специализированный центр кардиологии» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Контактная информация:

Нагаева Гульнора Анваровна,
АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» Минздрава Республики Узбекистан,
ул. Осие, д. 4, Мирзо-Улугбекский р-н,
г. Ташкент, Узбекистан, 100052.
Тел.: +998-71-237-38-16.
E-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
15.03.17 и принята к печати 03.11.17.*

Резюме

Регистры являются наиболее точным инструментом оценки состояния реальной клинической практики. Именно с помощью регистров, которые помогают выявлять недостатки в ведении больных, можно определить наиболее оптимальные пути по улучшению качества лечения того или иного заболевания. В АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» Минздрава Республики Узбекистан в 2015 году организован и начат регистр острого коронарного синдрома (ОКС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) в одном из районов Ташкента (регистр РОКСИМ-Уз). В настоящей работе, являющейся фрагментом исследования РОКСИМ-Уз, собраны и проанализированы основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ОКС/ОИМ, в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** Материалом исследования явилась созданная в соответствии с разработанным протоколом регистра база анкетных данных 432 больных, перенесших ОКС/ОИМ. **Результаты.** В ходе исследования было установлено, что при ОКС/ОИМ такие сопутствующие патологии, как ожирение 1–2-й степени, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа и другие, чаще отмечались у лиц с коморбидными заболеваниями и характеризовались большим количеством больных со стенотическими (> 50%) сужениями венечных артерий. Количество пациентов с частотой сердечных сокращений > 80 уд/мин среди больных АГ оказалось в 1,5 раза больше, чем среди лиц без нее. Липидограмма больных ОКС/ОИМ с сопутствующей АГ характеризовалась гипертриглицеридемией и относительно сохраненными значениями уровня общего холестерина крови. Комплаентность к приему лекарственных препаратов при ОКС/ОИМ у больных АГ оказалась в 2 раза выше, чем среди лиц без АГ.

Ключевые слова: регистр, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, фактор риска

Для цитирования: Нагаева Г. А., Мамутов Р. Ш. Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования РОКСИМ-Уз). Артериальная гипертензия. 2018;24(1):48–56. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-48-56

Arterial hypertension as a risk factor of ischemic heart disease destabilization (fragment of RACSMI-Uz study)

G. A. Nagaeva, R. Sh. Mamutov
Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent,
Uzbekistan

Corresponding author:
Gulnora A. Nagaeva,
Republican Specialized Center
of Cardiology,
4 Osiyo street, Mirzo-Ulugbek district,
Tashkent, 100052 Uzbekistan.
Phone: +998-71-237-38-16.
E-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru

Received 15 March 2017;
accepted 3 November 2017.

Abstract

Background. Registries are the most accurate tool for assessing the status of real clinical practice. The registries help to identify deficiencies in the management of patients, to determine the most optimal ways to improve the quality of treatment. In 2015, the Republican Specialized Center of Cardiology organized and initiated the Registry of acute coronary syndrome (ACS) and acute myocardial infarction (AMI) in one of the districts of Tashkent city (RACSMI-Uz Registry). In the present work, which is a fragment of the RACSMI-Uz study, the main clinical and laboratory characteristics of patients with ACS/AMI were collected and analyzed, depending on the presence or absence of arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We analyzed the registry database of 432 patients who survived ACS/AMI. **Results.** In HTN patients survived after ACS/AMI, such accompanying pathologies as 1–2 stage obesity, myocardial infarction in past, type 2 diabetes mellitus, etc. were registered more often and the rate of stenotic (> 50%) narrowing of the coronary arteries was greater. The heart rate > 80 beats/min was 1,5-times greater among HTN patients than among non-HTN subjects. Lipid metabolism in patients after ACS/AMI with concomitant HTN was characterized by hypertriglyceridemia and relatively safe low values of total cholesterol level. Compliance with medications was 2 times higher in HTN patients with ACS/AMI than among those without HTN.

Key words: registry, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, arterial hypertension, risk factor

For citation: Nagaeva GA, Mamutov RSh. Arterial hypertension as a risk factor of ischemic heart disease destabilization (fragment of RACSMI-Uz study). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):48–56. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-48-56

Актуальность

Клиницисты давно отметили, что у одного и того же пациента одновременно могут наблюдаться два заболевания — артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Между ними существует как прямая, так и непрямая причинно-следственная связь. С одной стороны, АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных ар-

терий, с другой — неблагоприятное влияние АГ опосредуется через развитие гипертрофии левого желудочка [1]. Подобная ситуация хорошо иллюстрируется словами А. Л. Мясникова: «... в общепатологическом, эпидемиологическом, этиологическом отношении обе формы (гипертоническая болезнь и атеросклероз) настолько близки друг другу, что создается убеждение в их близости, если не единстве» [2]. Связь АГ и ИБС подтверждается

результатами многоцентрового исследования Syst-Eur [3], в котором продемонстрировано отчетливое снижение частоты возникновения фатального и нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ) на фоне снижения артериального давления (АД). В другой работе [4] анализ девяти проспективных исследований показал относительный рост ИБС в зависимости от увеличения уровня диастолического АД.

Тем не менее на фоне современных технологий и быстро развивающихся интервенционных методов вмешательств при острых формах ИБС внимание клиницистов больше акцентируется на лечении самой болезни, нежели на причинах, ее вызывающих, или факторах риска (ФР) ее развития.

В 2015 году АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» Минздрава Республики Узбекистан был начат регистр острого коронарного синдрома (ОКС) и ОИМ (регистр РОКСИМ-Уз), с анализом и оценкой эпидемиологических, клинических, функциональных и лабораторных показателей всех зарегистрированных в течение календарного года больных, проживающих в одном из районов Ташкента. Данная работа является фрагментом исследования РОКСИМ-Уз с оценкой клинико-лабораторных характеристик, выявленных и включенных в Регистр пациентов.

Материалы и методы

Материалом исследования явилась созданная в соответствии с разработанным протоколом регистра ОКС/ОИМ база анкетных данных пациентов одного из районов Ташкента, госпитализированных в соответствующие ЛПУ с диагнозом ОКС/ОИМ (по данным службы «03» и/или семейных поликлиник) или умерших от этой патологии (по данным бюро СМЭ и ЗАГСа) за 1 год. Для формирования поисково-справочного аппарата была использована система алфавитной картотеки, содержащая номер карты обследуемого, паспортные и объективные данные из историй болезни, амбулаторных карт, сигнальных листов скорой помощи.

Анализ данных пациентов с ОКС/ОИМ при проведении регистра предполагал соблюдение следующих условий:

- пациенты должны соответствовать критериям включения;
- участие пациента не должно влиять на подходы к его терапии;
- включение пациента в регистр должно сопровождаться его регистрацией в базе данных регистра с заполнением «Карты регистра» на каждого пациента.

Критерии включения

В регистр включались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет, обратившиеся в службу скорой медицинской помощи, госпитализированные в соответствующие стационары по поводу ОКС/ОИМ.

ОКС и ОИМ диагностировались на основании общепринятых критериев:

- типичный болевой синдром;
- появление нового зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ);
- динамика ST-сегмента и зубца T на ЭКГ;
- динамика маркеров повреждения миокарда (по мере проведения анализов).

В исследовании изучены общепринятые и нетрадиционные ФР: возраст, пол, АГ, избыточная масса тела (при индексе массы тела (ИМТ) $> 25,0 \text{ кг/м}^2$), курение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемия и повышенная частота сердечных сокращений.

Из всех 782 респондентов, включенных в данный регистр (за 2015 год), 491 человек были живыми, оставшиеся 291 умерли (по данным СМЭ и ЗАГСа). В данной статье представлен анализ 432 живых респондентов, которые были госпитализированы в соответствующие ЛПУ, оставшиеся 59 человек были обследованы не в полном объеме протокола регистра, в связи с чем не вошли в представленный фрагмент исследования.

Для оценки клинических параметров и проведения сравнительного анализа пациенты ОКС/ОИМ были разделены на две группы: 1-я группа — 47 респондентов без АГ (группа контроля) и 2-я группа — 385 человек с АГ различной степени выраженности.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica-6. Для оценки значимости различий средних величин между группами использовали t-критерий Стьюдента для признаков с нормальным распределением. При негауссовском распределении признаков для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи некоторых ФР между собой применяли корреляционный и регрессионный анализ.

Результаты

Группы пациентов с ОКС были сопоставимы по возрасту и полу, а также антропометрическим показателям. Больные не различались по ИМТ, хотя во 2-й группе пациентов с нормальной массой тела было почти в 2 раза меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,520$). Ожирение 1–2-й степени вы-

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Показатель	1-я группа (контрольная) n = 47	2-я группа (с наличием АГ) n = 385	p	χ^2
Возраст, годы	57,1 ± 9,8	58,6 ± 7,9	0,233	
Количество муж., n (%)	28 (59,6%)	205 (53,3%)		
Масса тела, кг	80,7 ± 16,6	81,7 ± 12,4	0,617	
Рост, см	168,4 ± 4,8	167,8 ± 7,3	0,583	
ИМТ, кг/м ²	28,5 ± 5,9	29,1 ± 4,1	0,370	
Нормальная масса тела, n (%)	14 (29,8%)	58 (15,1%)	0,019	5,520
Ожирение 1-й ст., n (%)	17 (36,2%)	178 (46,2%)	0,249	1,331
Ожирение 2-й ст., n (%)	12 (25,5%)	143 (37,1%)	0,160	1,976
Ожирение 3-й ст., n (%)	4 (8,5%)	6 (1,6%)	0,013	6,143

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; n — количество больных; ИМТ — индекс массы тела. Данные представлены в виде процента от общего количества больных, вошедших в ту или иную группу.

раженности превалировало у лиц с сопутствующей АГ (табл. 1).

Анализ анамнестических данных показал, что во 2-й группе превалировали лица с перенесенным инфарктом миокарда (33,2 и 8,5 % соответственно во 2-й и 1-й группах; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 10,941$); с явлениями хронической сердечной недостаточности (53,3 и 23,4% соответственно во 2-й и 1-й группах; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 13,751$) и перенесенными чрескожными вмешательствами или аортокоронарным шунтированием (7,3 и 3,1 % случаев во 2-й группе против 8,5 и 0 % — в группе контроля; $p > 0,05$). Наличие стенотических сужений $> 50\%$ в венечных сосудах в 1-й группе было выявлено у 4,3 % пациентов, а во 2-й группе — у 7,8 % респондентов ($p > 0,05$). При индивидуальной беседе осведомленность больных об острой коронарной патологии была установлена в 53,5 % случаев

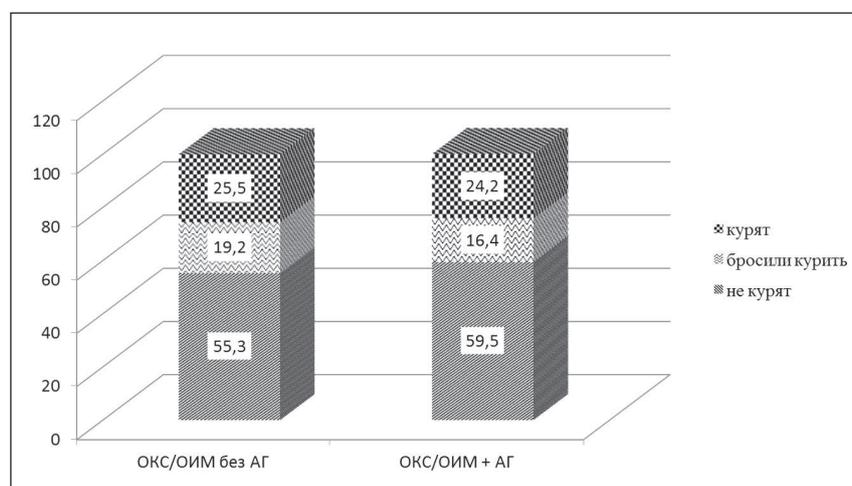
у лиц с АГ и в 38,3 % в группе контроля ($p > 0,05$; $\chi^2 = 3,295$).

Сопоставление данных по выявлению вредных привычек (рис. 1), в частности опрос по курению, не выявило существенных различий между группами (все $p > 0,05$).

Оценка ЧСС пациентов, включенных в данный фрагмент исследования, показала, что количество лиц с ЧСС > 80 уд/мин во 2-й группе составило 49,9%, что \approx в 1,5 раза было больше, чем в 1-й группе (табл. 2).

Из сопутствующих нозологий наличие СД 2-го типа среди больных контрольной группы имело место у 2 (4,3%), а среди больных АГ — у 134 (34,8%). Средний уровень глюкозы крови у пациентов 1-й группы равен $5,8 \pm 2,6$ ммоль/л и у больных 2-й группы — $6,3 \pm 2,9$ ммоль/л ($p > 0,05$). Оценка уровня глюкозы крови непосредственно

Рисунок 1. Внутригрупповое распределение пациентов по курению



Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия. Данные представлены в процентном соотношении от общего количества больных, вошедших в ту или иную группу.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Показатель	1-я группа (контрольная) n = 47	2-я группа (с наличием АГ) n = 385	p	χ^2
ЧСС > 80 уд/мин, n (%)	16 (34,1%)	192 (49,9%)	0,058	3,593
Ср. ЧСС, уд/мин	80,8 ± 16,7	84,6 ± 18,2	0,174	
Ср. ЧСС у больных с ЧСС > 80 уд/мин	97,7 ± 15,8	96,3 ± 17,4	0,599	
Ср. САД, мм рт. ст.	115,9 ± 10,1	143,8 ± 27,7	< 0,001	
Ср. ДАД, мм рт. ст.	75,1 ± 9,3	87,1 ± 13,8	0 < 0,001	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; n — количество больных; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — диастолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

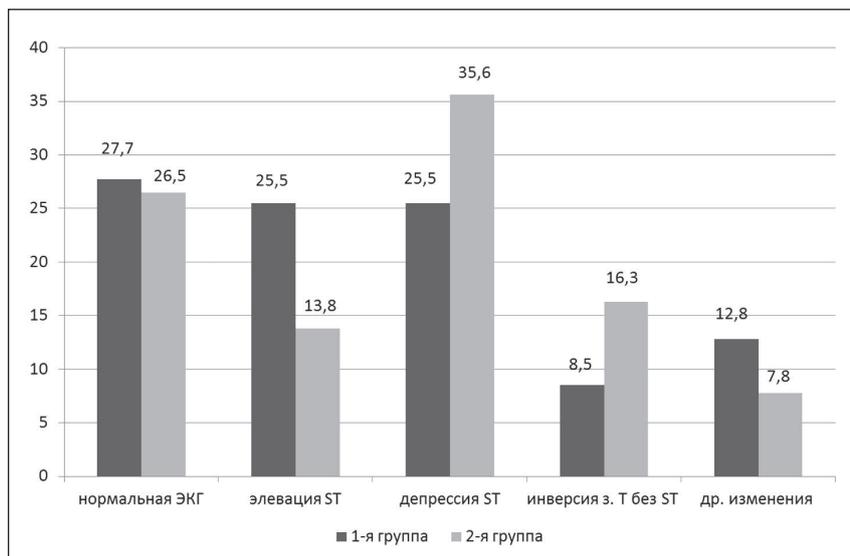
Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДОГРАММЫ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Показатель	1-я группа (кон- трольная) n = 47	2-я группа (с наличием АГ) n = 385	p	χ^2
Количество больных с нормальным уровнем ОХ	9 (19,2%)	178 (46,2%)	< 0,001	11,438
Ср. уровень ОХ, мг/дл	205,6 ± 46,6	156,7 ± 92,9	< 0,001	
Ср. уровень ОХ у лиц с ГХ	221,25 ± 36,1	205,1 ± 82,6	0,186	
Количество больных с ГХ	38 (80,8%)	207 (53,8%)	< 0,001	11,438
Ср. уровень ТГ, мг/дл	143,1 ± 80,7	211,7 ± 186,2	0,013	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; n — количество больных; ОХ — общий холестерин; ГХ — гиперхолестеринемия; ТГ — триглицериды.

Рисунок 2. Встречаемость изменений электрокардиограммы в сравниваемых группах пациентов (%)



среди лиц с СД 2-го типа показала, что в группе с АГ данный показатель оказался равным $8,4 \pm 3,5$ ммоль/л, что на $0,7$ ммоль/л выше, чем в 1-й группе ($p > 0,05$).

Несколько парадоксальные различия были выявлены при оценке показателей липидного обмена крови. Количество больных с гиперхолестерине-

мией оказалось выше в 1,5 раза среди пациентов 1-й группы, то есть без АГ. Тем не менее средний уровень триглицеридов у респондентов без АГ оказался в 1,5 раза ниже, чем во 2-й группе (табл. 3).

При изучении изменений ЭКГ у пациентов установлено, что при АГ наиболее характерна депрессия

ST-сегмента (35,6% — во 2-й группе и 25,5% — в 1-й группе; $p > 0,05$; $\chi^2 = 1,455$) и инверсия зубца Т без ST-смещений (16,3% — во 2-й группе и 8,5% — в 1-й группе; $p > 0,05$; $\chi^2 = 1,418$), в то время как элевация сегмента ST отмечалась менее чем в 15% случаев (все $p > 0,05$) (рис. 2).

Также среди пациентов 2-й группы нами был проведен анализ по категориям АД. С этих позиций было показано, что оптимальные, нормальные и высоконормальные значения АД встречались у 37,7% больных, в остальных 62,3% случаях имела место АГ различной степени выраженности (рис. 3).

При отдельном рассмотрении клинических характеристик пациентов с наличием АГ 1–3-й степени ($n = 226$) было выявлено, что среди респондентов с АГ 2-й степени количество больных СД 2-го типа было гораздо выше, чем среди лиц с АГ 1-й степени или с АГ 3-й степени. Однако средний уровень глюкозы крови независимо от степени АГ существенно не различался. Также в 130 (57,5% из 226 человек) случаях зарегистрирована повышенная ЧСС ($p < 0,05$), тем не менее корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между уровнем ЧСС и значениями АД ($p > 0,05$; $t = -0,576$). По показателям ЭКГ существенных различий в анализируемых группах пациентов не было выявлено, за исключением элевации сегмента ST, которая существенно реже отмечалась среди респондентов с АГ 2-й степени (табл. 4).

При изучении терапии, принимаемой больными АГ, установлено, что независимо от степени АГ в среднем один больной употребляет $2,4 \pm 1,6$ лекарственных препаратов в сутки, что оказалось в 2 раза выше, чем в группе контроля (все $p < 0,001$), при этом такие антигипертензивные средства, как β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), лицами с АГ

использовались значительно чаще, чем в 1-й группе (табл. 4).

Обсуждение

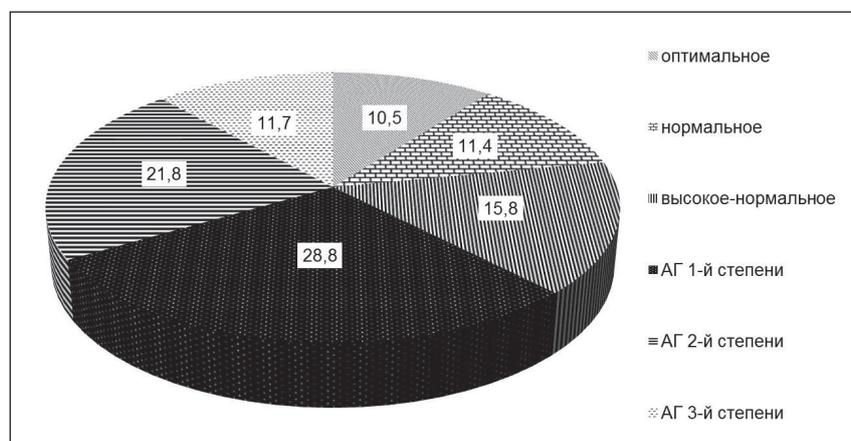
Фремингемское исследование показало, что АД прямо ассоциировано с ИБС, невзирая на лабильность течения АГ [5]. В возрасте 40–70 лет повышение систолического АД на каждые 20 мм рт. ст. или диастолического АД на 10 мм рт. ст. выше нормы удваивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [6]. Кроме того, была установлена степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, имеющих уровень АД, равный 130–139/85–89 мм рт. ст. [7]. По данным Содномовой Л. Б. (2010), из всех ФР при ОКС наибольший удельный вес приходится на АГ — 76% случаев [8], а по данным Эрлих А. Д. (2009) — 85,3% [9]. По результатам нашего регистра РОКСИМ-Уз, удельный вес АГ среди лиц ОКС/ОИМ составил 89%.

Еще в 1967 году было установлено, что ожирение является независимым ФР развития ИБС [10]. Полученные нами данные о наличии превалирования ожирения 3-й степени среди респондентов без АГ служат тому подтверждением, то есть, несмотря на отсутствие АГ, у них все равно развилась дестабилизация ИБС. Тем не менее сочетание таких нозологий, как АГ и ожирение, во 2-й группе составило 84,9% случаев, что на 14,7% выше, чем в 1-й группе.

Согласно данным регистра РЕКОРД, наличие СД 2-го типа, как ФР развития ОКС, имело место у 18,1% респондентов [9]. По результатам нашего исследования РОКСИМ-Уз у 34,8% пациентов с АГ диагностирован сопутствующий СД 2-го типа.

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АД и ЧСС с сердечно-сосудистой смертностью (ССС), мало изучены. Суммируя результаты ряда

Рисунок 3. Распределение пациентов 2-й группы по уровням артериального давления



Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Показатель	Контрольная группа (n = 47)	Больные с АГ 1-й ст. (n = 105)	Больные с АГ 2-й ст. (n = 79)	Больные с АГ 3-й ст. (n = 42)
Возраст, годы	57,1 ± 9,8	58,8 ± 7,9	60,2 ± 6,6*	58,9 ± 7,3
Количество муж., n (%)	28 (59,6%)	58 (55,2%)	33 (41,8%)	24 (57,1%)
ИМТ, кг/м ²	28,5 ± 5,9	29,1 ± 3,8	27,9 ± 3,1	30,3 ± 4,9
СД 2-го типа	2 (4,3%)	31 (29,5%)*	30 (38%)**	13 (30,9%)*
Ср. уровень глюкозы крови, ммоль/л	5,8 ± 2,6	6,1 ± 2,4	6,1 ± 2,2	6,0 ± 2,4
ЧСС > 80 уд/мин, n (%)	16 (34,1%)	61 (58,1%)*	44 (55,7%)*	25 (59,5%)*
Ср. ЧСС, уд/мин	80,8 ± 16,7	84,3 ± 13,7	85,5 ± 16,4	84,8 ± 12,7
АД				
Ср. САД, мм рт. ст.	115,9 ± 10,1	143,7 ± 4,9**	162,2 ± 4,1**	193,8 ± 21,3**
Ср. ДАД, мм рт. ст.	75,1 ± 9,3	89,1 ± 7,0**	95,9 ± 7,3**	101,7 ± 17,3**
Липиды крови				
Ср. уровень ОХ, мг/дл	205,6 ± 46,6	177,3 ± 82,5*	197,7 ± 45,2	167,3 ± 31,5**
Ср. уровень ТГ, мг/дл	146,1 ± 80,7	222,5 ± 188,7*	160,1 ± 53,4	232,3 ± 45,3**
ЭКГ-изменения				
Нормальная ЭКГ	13 (27,7%)	29 (27,6%)	19 (24,1%)	12 (28,6%)
Элевация сегмента ST	12 (25,5%)	13 (12,4%)	5 (6,3%)*	6 (14,3%)
Депрессия сегмента ST	12 (25,5%)	45 (42,9%)	32 (40,5%)	17 (40,5%)
Инверсия зубца Т без ST	4 (8,5%)	15 (14,3%)	16 (20,2%)	4 (9,5%)
Др. изменения	6 (12,8%)	3 (2,8%)*	7 (8,9%)	3 (7,1%)
Комплаентность				
Ср. количество принимаемых ЛП	1,2 ± 1,5	2,4 ± 1,5**	2,4 ± 1,6**	2,7 ± 1,7**
БАБ	13 (27,7%)	56 (53,3%)*	38 (48,1%)*	23 (54,8%)*
ИАПФ/АРА	8 / 0 (17% / 0%)	49 / 9 (46,7% / 8,6%)**	41 / 3 (51,9% / 3,8%)*	24 / 3 (57,1% / 7,1%)**
АК	3 (6,4%)	12 (11,4%)	5 (6,3%)	6 (14,3%)
Аспирин	19 (40,4%)	78 (74,3%)**	59 (74,7%)**	34 (80,9%)**
Нитраты	8 (17%)	24 (22,9%)	25 (31,6%)	20 (47,6%)*
Статины	5 (10,6%)	20 (19,1%)	16 (20,2%)	5 (11,9%)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ЭКГ — электрокардиограмма; ЛП — лекарственные препараты; БАБ — β-адреноблокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина-II; АК — антагонисты кальция; * — значимость различий в сравнении с группой контроля при $p < 0,05$; ** — значимость различий в сравнении с группой контроля при $p < 0,001$.

опубликованных исследований, можно сказать, что ни в одном из них не было опровергнуто отрицательное влияние повышенной ЧСС на ССС. Но всегда ли это влияние абсолютно независимо от прочих ФР? Так, в работе A. Reunanen и соавторов, наблюдавших более 10 тысяч человек около 23 лет, включение в расчетную модель АД меняло статистическую значимость взаимосвязи ЧСС с ССС на недостоверную [11]. Исследователи сделали вывод о том, что высокая ЧСС является значимым неспецифическим предиктором смертности, однако повышенный риск ССС должен объясняться взаимосвязью ЧСС с повышенным АД. Первоначальные выводы об исчезновении взаимосвязи

повышенной ЧСС и смертности после поправки по другим ФР были сделаны в Чикагском и Парижском популяционных исследованиях [12, 13], однако дополнительный анализ, включавший более длительный период наблюдения, опроверг эти заключения. Повторное обследование чикагской когорты спустя 20 лет подтвердило, что для мужчин и женщин в возрасте 40–59 лет ЧСС является независимым предиктором ССС [14]. Аналогичные данные были обнаружены и при пересмотре Парижского проспективного исследования по результатам более длительного наблюдения, которые установили взаимосвязь ЧСС с внезапной смертью и фатальным инфарктом миокарда даже после по-

правки на возраст, ИМТ, курение, уровень АД, липиды, наличие СД и анамнеза внезапной смерти или инфаркта миокарда у родственников [15, 16]. Результаты нашего исследования показали, что наличие АГ характеризуется повышенной ЧСС и увеличенным содержанием уровня триглицеридов крови, однако проведенный корреляционный анализ не подтвердил значимость выявленных характеристик.

ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты кальция обладают кардио-, нефро- и церебропротективными свойствами, которые могут значительно улучшать общее состояние и качество жизни больных АГ, а также уменьшать вероятность развития у них осложнений [17]. По данным Осадчук М. А., значительную роль в улучшении течения АГ вносят и статины, снижающие уровень холестерина и улучшающие прогноз АГ, сочетанной с ИБС и гиперхолестеринемией [18]. Однако на фоне полиорганной патологии нередко формируется рефрактерность к проводимой терапии, что, вероятно, имело место и в нашем исследовании. А именно, пациенты с АГ характеризовались высокой комплаентностью к терапии β -адреноблокаторами и ИАПФ, но, несмотря на это, у них все равно развивалась дестабилизация ИБС.

Выводы

1. Удельный вес АГ среди больных ОКС/ОИМ составил 89%, при этом в 36,7% случаев АГ отмечалась в анамнезе, а у 52,3% больных АГ различной степени выраженности имела место на момент проведения исследования.

2. При ОКС/ОИМ сопутствующие коморбидные состояния, такие как ожирение 1–2-й степени, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и СД 2-го типа, явились прерогативой лиц с наличием АГ. Кроме того, пациенты с сопутствующей АГ характеризовались большим количеством случаев наличия стенокардических сужений венечных артерий объемом > 50%.

3. При ОКС/ОИМ количество пациентов с ЧСС > 80 уд/мин среди больных АГ было в 1,5 раза больше, чем среди лиц без нее, однако при рассмотрении ЧСС в зависимости от степени АГ существенных различий не выявлено.

4. Нарушения липидного обмена среди пациентов ОКС/ОИМ, коморбидных с АГ, были представлены гипертриглицеридемией и относительно сохранными значениями уровня общего холестерина крови.

5. Изменения ЭКГ у пациентов с ОКС/ОИМ в сочетании с АГ представлены депрессией сегмента ST более чем в 40% случаев (94 больных),

в то время как элевация сегмента ST зарегистрирована у $\approx 10\%$ (24) респондентов.

6. Наличие АГ способствует росту преимущества пациентов к соблюдению врачебных рекомендаций и своевременному приему лекарственных препаратов, однако, несмотря на высокую комплаентность, у этих пациентов все равно развивалась дестабилизация ИБС.

Благодарность / Acknowledgements

Выражаем благодарность сотрудникам регистра «РОКСИМ-Уз», принимавшим участие в сборе информации: Аминову А. А., Абидовой Д. Э., Алиевой З. Х., Мун О. Р., Уринову О. У., Мамараджаповой Д. А. Также от имени участников регистра «РОКСИМ-Уз» сотрудников АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» Минздрава Республики Узбекистан выражаем благодарность административным и медицинским работникам городских клинических больниц, семейных поликлиник и скорой медицинской помощи Мирзо-Улугбекского района Ташкента за сотрудничество и содействие в проведении данного проекта.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Маколкин В. И. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: фармакотерапия с позиций патогенетической взаимосвязи. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=19609>. [Makolkin VI. Arterial hypertension and coronary heart disease: pharmacotherapy with a positional pathogenetic relationship. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=19609>. In Russian].
2. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. [Myasnikov AL. Essential hypertension and atherosclerosis. M.: Medicine, 1965. In Russian].
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764.
4. MacMahon S, Rodberg A. The effect of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994. *J Vasc Med Biol*. 1993;4:265–271.
5. Kannel WB. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Circulation*. 1980;61(6):1183–1187.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913.
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291–1297.

8. Содномова Л. Б. Фактическое состояние проблемы острого коронарного синдрома. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010;3(73):143–145. [Sodnomova LB. The state of the art of acute coronary syndrome. Bulletin VSSC of the Russian Academy of Medical Science. 2010;3(73):143–145. In Russian].

9. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Независимый регистр острых коронарных синдромов Рекорд. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Атеротромбоз. 2009;1(2):105–119. [Erlich AD, Gratsiansky NA. Independent registry of acute coronary syndromes Record. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. Atherothrombosis. 2009;1(2):105–119. In Russian].

10. Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study. *Circulation*. 1967;35(4):734–744.

11. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med*. 2000;247(2):231–9.

12. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago epidemiological studies. *Am J Epidemiol*. 1980;112(6):736–49.

13. Filipovski J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise: blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension*. 1992;20(3):333–9.

14. Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Am J Epidemiol*. 1999;149(9):853–62.

15. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999;99(15):1978–83.

16. Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Частота сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень? Системные гипертензии. 2015;12(2):13–18. [Kobalava ZhD, Shavarova EK. Heart rate in patients with arterial hypertension: a possible marker of increased risk or an independent therapeutic target? *Systemic Hypertension*. 2015;12(2):13–18. In Russian].

17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153.

18. Осадчук М. А. Оптимизация терапии больных пожилого возраста с артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела, гиперхолестеринемией и стабильной стенокардией II функционального класса. МЕД-ПРОСВИТА [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ns03.ru/index.php/research/item/63>. [Osadchuk MA. Optimization of therapy of elderly patients with hypertension combined with overweight, hypercholesterolemia and stable angina of functional class II. MEDPROSVITA [Electronic Source]. URL: <http://www.ns03.ru/index.php/research/item/63>. In Russian].

Информация об авторах

Нагаева Гульнора Анваровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» Минздрава Республики Узбекистан;

Мамутов Рефат Шукриевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний АО «Республиканский специализи-

рованный центр кардиологии» Минздрава Республики Узбекистан.

Author information

Gulnora A. Nagaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Cardiovascular Prevention, Republican Specialized Center of Cardiology;

Refat Sh. Mamutov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department Cardiovascular Prevention, Republican Specialized Center of Cardiology.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.831-005.4

Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор)

М. П. Топузова¹, Т. М. Алексеева¹, Т. В. Вавилова¹,
О. В. Сироткина^{1,2}, Е. Г. Клочева³

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Гатчина, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Топузова Мария Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: marcun@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
08.11.17 и принята к печати 28.12.17.

Резюме

Основными причинами развития ишемического инсульта (ИИ) являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга. В последние годы особое внимание отводится изучению функций эндотелия сосудов, который считается как мишенью для АГ и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе этих патологических состояний. Понятие эндотелиальной дисфункции включает в себя структурные и функциональные изменения эндотелия. Метод определения в крови уровня циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и клеток-предшественниц прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) позволяет судить о степени повреждения эндотелия и его репаративной активности. В статье представлены данные о диагностической ценности определения ЦЭК и ПЭК методом проточной цитометрии для прогнозирования течения и исходов ИИ у больных АГ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ишемический инсульт, лакунарный инсульт, циркулирующие эндотелиальные клетки, прогениторные эндотелиальные клетки

Для цитирования: Топузова М. П., Алексеева Т. М., Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Клочева Е. Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). Артериальная гипертензия. 2018;24(1):57–64. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64

Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (review)

M. P. Topuzova¹, T. M. Alekseeva¹, T. V. Vavilova¹,
O. V. Sirotkina^{1,2}, E. G. Klocheva³

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named after
Konstantinov, National Research Center “Kurchatov Institute”,
Gatchina, Russia

³ North-West State Medical University named after Mechnikov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mariya P. Topuzova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: marcun@rambler.ru

Received 8 November 2017;
accepted 28 December 2017.

Abstract

The main causes of ischemic stroke (IS) include arterial hypertension (HTN) and cerebral atherosclerosis. Based on the recent evidence, vascular endothelium is considered a target organ in patients with HTN and atherosclerosis, as well as an effector in their pathogenesis. The concept of endothelial dysfunction includes structural and functional changes in the endothelium. The level of circulating endothelial cells (CECs) and endothelial progenitor cells (EPCs) in the blood allows us to judge about degree of endothelial damage and its reparative activity. The article presents data on the diagnostic value of assessment of CECs and EPCs by flow cytometry for predicting the course and outcomes of IS in hypertensive patients.

Key words: endothelial dysfunction, ischemic stroke, lacunar stroke, circulating endothelial cells, progenitor endothelial cells

For citation: Topuzova MP, Alekseeva TM, Vavilova TV, Sirotkina OV, Klocheva EG. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (review). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):57–64. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64

Введение

Церебральный инсульт по праву считается важнейшей проблемой современной медицины вследствие высокой летальности, инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов [1, 2]. В России уровень летальных исходов в остром периоде инсульта составляет 35%. За первый месяц после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) смертность может достигать от 8 до 20% [3], а к концу первого года увеличивается на 10–15% [4]. На долю инсульта приходится почти треть всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Наиболее частым является острое ишемическое поражение головного мозга,

составляющее 70–80% общего числа инсультов [6, 7]. Лакунарный инсульт (ЛИ) встречается в 25% случаев всех ИИ, развивается на фоне поражения мелких мозговых артерий (микроангиопатии) и характеризуется образованием очага в глубинных отделах мозгового вещества, размером до 20 мм в диаметре [8, 9]. К особенностям ЛИ можно отнести частое асимптомное или малосимптомное течение, большой процент рецидивирования (23,5% в год в течение 3 лет), множественный разрыв внутримозговых связей и, как следствие, когнитивный дефицит [10]. Артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз считаются ведущими причинами развития ИИ.

Известно, что антигипертензивная терапия уменьшает относительный риск повторного инсульта на 19%, а абсолютный — на 25% [11]. Согласно результатам многочисленных исследований, смертность от ССЗ при длительном лечении гиполипидемическими препаратами снижается в среднем на 30% [12, 13]. Обнаружено статистически значимое снижение относительного риска инсульта на фоне терапии статинами [14]. Выявлено, что прогрессирование атеросклероза ведет к повреждению внутренних слоев сосудистой стенки, обуславливая структурные и функциональные нарушения в эндотелии [15, 16].

Эндотелий сосудов в последние годы является объектом многочисленных исследований и рассматривается не только как мишень для атеросклеротического поражения и АГ, но и как эффектор в патогенезе этих патологических состояний [17–25]. Комплекс изменений в структуре и функции эндотелия принято называть эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [26–31].

Определено, что функциональные характеристики эндотелия нарушаются раньше, чем возникают морфологические и клинические проявления атеросклероза, что позволяет рассматривать ЭД как предиктор повышенного риска ССЗ [15, 20, 29, 32, 33]. В небольшом числе исследований последних лет показано, что действие большинства факторов риска атеросклероза реализуется через нарушение функций эндотелия [34–36].

Репаративная функция эндотелия

В физиологических условиях эндотелиальные клетки постоянно обновляются. Репаративная активность эндотелия является важнейшим свойством для сохранения его структуры и функции. Отжившие эндотелиальные клетки и их частицы разрушаются, высвобождая при этом тканевые факторы, обладающие коагуляционными свойствами, что способствует постоянному микротромбообразованию даже в норме. Но благодаря наличию естественной антикоагулянтной системы в физиологических условиях микротромбы быстро лизируются [34]. Таким образом, основой для нормально функционирующего эндотелия служит баланс между повреждением и восстановлением эндотелиальных клеток.

Целостность и функциональность эндотелия поддерживаются за счет нескольких процессов: слущивания старых клеток эндотелия в микроциркуляторное русло циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), регенерации и пролиферации созревших эндотелиальных клеток *in situ*, миграции и пролиферации клеток-предшественниц — прогени-

торных эндотелиальных клеток (ПЭК) из костного мозга [37]. Эти процессы происходят как в физиологических условиях (постепенно и медленно), так и в условиях патологии (остро и быстро).

Количество ПЭК в периферической крови и их функциональное состояние отражают эндогенный резерв эндотелия [38].

Неоангиогенез

Предполагается, что после перенесенного ЛИ в зоне ишемического поражения восстановление кровотока возможно благодаря неоангиогенезу — ангиогенезу и артериогенезу [39–41].

Ангиогенез обеспечивает восстановление кровеносных сосудов посредством ПЭК, попадающих из костного мозга с кровью в поврежденный сосуд. Именно эти клетки затем дифференцируются в зрелые эндотелиоциты [40–42]. В ряде работ установлено, что повышение уровня ПЭК в периферической крови у пациентов значимо улучшает функциональный исход инфаркта мозга [43], а также способствует поддержанию эндотелиального гомеостаза и неоваскулогенеза при острой ишемии в головном мозге. Снижение уровня ПЭК в крови свидетельствует о высоком риске развития сосудистых осложнений церебрального и коронарного атеросклероза [44]. В эксперименте на мышцах с трансплантацией ПЭК при остром ишемическом поражении головного мозга показано улучшение перфузии и увеличение плотности капилляров в зоне ишемии [41, 44]. Артериогенез инициируется повышенным давлением на стенку артерии при ее окклюзии, ангиогенез же активируется под действием гипоксии [44]. Инициация ангиогенеза происходит под действием сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и экспрессии его рецепторов (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) на поверхности ПЭК [39, 40, 45, 46]. На стадии артериогенеза происходит ветвление оставшихся проходимыми артериол и формирование новых анастомозов [39, 40].

Известно, что повышать пролиферативный потенциал ПЭК могут механические воздействия на эндотелий, например, напряжения сдвига [47, 48].

Определение ЦЭК и ПЭК в периферической крови методом проточной цитометрии

Учитывая то, что ЭД отражает равновесие между повреждением и восстановлением сосудистого эндотелия, был разработан метод оценки функции эндотелия — определения количества ЦЭК и ПЭК в периферической крови [49].

На современном этапе уровень ЦЭК и ПЭК определяется методом проточной цитометрии.

В методике определения ЦЭК используются флуоресцентно меченные моноклональные антитела CD146-PE как метка для ЦЭК и CD45-PC5 как панлейкоцитарный маркер [50].

Тем не менее до сих пор нет стандартных маркеров для идентификации ПЭК, ни один из наборов маркеров не является полностью специфичным для определения ПЭК [51]. Часто используют комбинацию маркеров CD34+, CD133+, VEGFR-2 и KDR (рецептор домена киназной вставки) или Flk-1 (фетальная печеночная киназа) [52]. Иногда применяются такие маркеры, как фактор фон Виллебранда, CD31+ и CD144+. Однако надо учитывать, что эти антигены могут быть маркерами зрелых эндотелиальных клеток [53, 54]. CD 34+ и CD 133+ — антигены незрелых стволовых клеток, VEGFR-2 помечает созревшие эндотелиальные клетки, опосредует сигнал VEGF [55]. Некоторые исследователи определяют ПЭК как клетки, экспрессирующие комбинации маркеров: CD 133+/CD 34+/VEGFR-2+, CD 133+/CD 34+, CD 133+/VEGFR-2+, CD 34+/VEGFR-2+, CD 133+ и других. Это фенотипическое разнообразие может быть обусловлено тем, что достоверный фенотип ПЭК все еще не выявлен или что имеющиеся фенотипы показывают разные стадии дифференцировки ПЭК [51, 53]. Предполагается, что антиген CD 34+ экспрессируется на более зрелых клетках, чем CD 133+. Существует мнение, что ПЭК происходят из клеток, не экспрессирующих CD 133+, а также что при проведении анализа необходимо исключать лейкоциты, меченные CD 45+ [56]. Согласно данным ряда авторов, на сегодняшний день для идентификации ПЭК целесообразно использовать антигены CD 133+, CD 34+, VEGFR-2+ или их комбинации [57, 58].

Показано, что степень эндотелиального повреждения коррелирует с увеличением количества ЦЭК в периферической крови [59], тогда как уровень циркулирующих ПЭК уменьшается при ЭД [60].

Ранее выявлено, что количество циркулирующих ПЭК уменьшается при ССЗ, а также сахарном диабете и старении [61, 62].

При сравнении уровня ПЭК здоровых лиц и больных ССЗ установлено снижение количества циркулирующих ПЭК, оцениваемое как предиктор прогрессирования атеросклероза [63].

В процессе изучения качественного и количественного состава циркулирующих ПЭК было предложено рассматривать эти показатели как диагностический и прогностический маркер ССЗ [64].

А.Е. Семенова с коллегами (2012), учитывая, что низкий уровень ПЭК является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости, выдвинули предположение о прямом влиянии количества

и функций ПЭК на развитие и прогрессирование ССЗ [65].

Следует заметить, что методы, направленные на коррекцию факторов риска ССЗ, например, занятия физическими упражнениями, повышают уровни циркулирующих ПЭК у пациентов с ССЗ [66].

Уровень ЦЭК и ПЭК при ИИ

Ранее установлено, что уровень ЦЭК коррелирует с уровнем молекулярных маркеров повреждения эндотелия в плазме периферической крови. Также было определено, что у пациентов с высоким уровнем ЦЭК наблюдалась низкая степень выраженности вазодилатации [67, 68].

В остром периоде ИИ, в том числе и ЛИ, нарушается целостность эндотелиальной выстилки с одновременным появлением в периферической крови ЦЭК, при этом степень эндотелиальной десквамации находится в прямой зависимости от тяжести неврологического дефицита. На фоне АГ без верифицированного атеросклероза магистральных артерий головного мозга повреждение эндотелиальной выстилки в остром периоде ЛИ происходит более выражено, чем на фоне АГ с сочетанием атеросклеротического поражения церебральных артерий (уровень ЦЭК $8,3 \pm 1,6$ и $5,9 \pm 2,1$ кл/мкл соответственно, $p = 0,04$). Установлено, что определение ЦЭК методом проточной цитометрии с использованием CD146+ и CD45+ для оценки функционального состояния эндотелия у больных в остром периоде ЛИ высокоинформативно и специфично [69].

Определено, что пролиферация эндотелиоцитов в зоне пенумбры начинается в первые 12–24 часа от начала инсульта и достигает максимума через 48 часов, однако через 168 часов возвращается к исходному состоянию [44].

Есть мнение, что ПЭК способствуют высвобождению ростовых факторов нейронов, что активизирует нейрогенез [49, 61, 70].

Нарушение функционального постоянства эндотелиоцитов снижает жизнеспособность ПЭК. Установлено, что в поддержании жизнеспособности ПЭК, а также стимуляции их репаративной способности принимают участие ангиогенные Т-лимфоциты [71].

Высказано мнение, что стимулирующее влияние на функциональные возможности ПЭК при церебральной микроангиопатии могут оказывать ангиогенные Т-лимфоциты, способствуя репарации эндотелия артериол и гематоэнцефалического барьера, формированию новых сосудов. Адекватность процесса регенерации эндотелия в остром периоде ЛИ играет решающую роль в ранней вторичной профилактике инсульта и сдерживании

прогрессии церебрального артериосклероза, а также в предупреждении неблагоприятных исходов инсульта, таких как сосудистый паркинсонизм и когнитивный дефицит [72].

Так, у больных в остром периоде ИИ отмечено уменьшение количества ПЭК. Это может указывать на ЭД, а также отражать недостаточность репарации эндотелия и замедление процессов ангиогенеза [73].

В исследовании, проведенном Н. К. Уір и соавторами (2008), была изучена гипотеза о повышении уровня циркулирующих ПЭК при ИИ, а также об использовании концентрации ПЭК в качестве прогностического показателя в прогнозировании исходов инсульта. Уровень циркулирующих ПЭК оказался значительно выше у пациентов с ИИ, чем у пациентов с высоким риском развития ИИ ($p < 0,05$). Также было выявлено, что уровень ПЭК через 48 часов после ИИ был ниже ($p < 0,0001$) у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, чем у больных с легким неврологическим дефицитом (≥ 12 баллов и < 12 баллов по шкале NIHSS соответственно). Уровень ПЭК коррелировал со степенью выздоровления после ИИ (уменьшение ≥ 4 балла по шкале NIHSS на 21-й день) ($p = 0,0004$). Низкий уровень циркулирующих ПЭК через 48 часов рассматривался как предиктор неврологического ухудшения (оценка по шкале NIHSS ≥ 12 баллов), в том числе неблагоприятные клинические исходы — повторный ИИ, любые случаи смерти или оценка по шкале NIHSS ≥ 12 баллов на 90-й день после ИИ ($p < 0,001$) [74].

Испанские коллеги (2013) по результатам своего исследования на 146 пациентах в остром периоде ИИ выявили, что количество циркулирующих ПЭК достигало максимума на 7-й день заболевания ($p = 0,045$ при сравнении с исходным уровнем и уровнем ПЭК через 3 месяца после инсульта). Также выявлено, что предварительный прием статинов увеличивает уровни ПЭК (отношение шансов: 3,11, $p = 0,008$). Было показано, что на фоне приема статинов у пациентов с атеросклеротическим поражением как крупных, так и мелких сосудов были более высокие уровни ПЭК, что улучшает исход заболевания через 3 месяца [75].

Увеличение ПЭК в крови после ИИ ассоциировано с хорошим функциональным исходом, ограничением размера инфаркта мозга и регрессом неврологических нарушений [76, 77].

Л. Н. Анацкая с коллегами (2012) наблюдали неоднородность субпопуляционного состава ПЭК, находящихся на разных стадиях созревания, в периферической крови пациентов в острейшем периоде ЛИ. Исследователи предполагают, что это

отражает хроническую ЭД церебрального микроциркуляторного русла с перманентной эндотелиодеструкцией [78].

В 2016 году Л. Н. Анацкая с соавторами выявили у пациентов в остром периоде ЛИ на фоне микроангиопатии повышение уровня ЦЭК с одновременным и значимым снижением уровня ПЭК относительно уровня ЦЭК в ответ на острую ишемию [72].

Заключение

Снижение функциональной активности ПЭК приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза и АГ. Таким образом, определение количественных и качественных характеристик циркулирующих ПЭК, а также сопоставление их с уровнем ЦЭК в периферической крови целесообразно использовать с диагностической целью, для определения прогноза течения ССЗ, в частности ишемического мозгового инсульта и его подтипа ЛИ. Кроме того, отношение между этими показателями (ЦЭК/ПЭК) возможно использовать с целью оценки эффективности антигипертензивной и гиполипидемической терапии, и по сути это отношение можно назвать индексом повреждения и репаративной возможности эндотелия. Вместе с тем остается открытым вопрос диагностического и прогностического значения уровня циркулирующих различных субпопуляций ПЭК, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB, Hacke W, Cramer SC, Kaste M et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke*. 2010;41(6):1084–1099.
2. Стулин И. Д., Мусин Р. С., Белоусов Ю. Б. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. Качественная клиническая практика. 2003;4:100–118. [Stulin ID, Musin RS, Belousov YuB. Stroke from the point of view of evidence-based medicine. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2003;4:100–118. In Russian].
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43–53.
4. Варакин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;2:4–10. [Varakin YuYa. Epidemiological aspects of prevention of cerebrovascular disorders. *Atmosfera. Nervnyye Bolezni = Atmosphere. Neurological diseases*. 2005;2:4–10. In Russian].
5. Bonita R. Stroke prevention: a global perspective. In: *Stroke Prevention*. Norris JW, Hachinsky V, eds. New York, NY: Oxford University Press, 2001. P. 259–274.

6. Дамулин И. В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге: под ред. Н. Н. Яхно. Болезни нервной системы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. С. 231–302. [Damulin IV. Disorders of blood circulation in the brain and spinal cord. Ed. Yakhno, NN. Diseases of the nervous system: a guide for doctors. M.: Meditsina, 2005. P. 231–302. In Russian].
7. Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы. Актуальные направления в неврологии: Материалы XIII Международной конференции 27–29 апреля 2011 г., Судак. Киев, 2011. С. 26. [Suslina ZA. Vascular diseases of the brain in Russia: reality and prospects for solving the problem. Actual directions in neurology: Materials of the XIII International Conference April 27–29, 2011, Sudak, Kiev, 2011. P. 26. In Russian].
8. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 228 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. M.: Meditsina, 1997. P. 228. In Russian].
9. Максимова М. Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13, 03.00.04. М., 2002. 50 с. [Maksimova MY. Small lacunar strokes in hypertension and atherosclerosis: PhD Thesis: 14.00.13, 03.00.04. M., 2002. P. 50. In Russian].
10. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire community stroke project. *Stroke*. 1987;18(3):545–551.
11. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика инсульта. Рекомендации по антигипертензивной терапии. Нервные болезни. 2016;3:7–13. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Stroke prevention. Recommendations for antihypertensive therapy. *Nervnyye Bolezni = Neurological Diseases*. 2016;3:7–13. In Russian].
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278.
13. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363(9411):757–767.
14. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Cortellini L, Furie KL, Rosand J et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1314–1319.
15. Суслина З. А., Танащян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. 248 с. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. M.: Meditsinskaya Kniga, 2005. P. 248. In Russian].
16. Танащян М. М., Суслина З. А., Ионова В. Г., Домашенко М. А., Орлов С. В., Четчин А. О. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. Неврологический вестник. 2007;39(1):12–16 [Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG, Domashenko MA, Orlov SV, Chechetkin AO et al. The state of endothelial function in patients with ischemic stroke with varying degrees of atherosclerotic lesion of carotid arteries. *Neurologicheskiy Vestnik = Neurological Messenger*. 2007;39(1):12–16. In Russian].
17. Сидоренко Б. А., Затеишиков Д. А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Креmlевская медицина. 1999;2:51–54. [Sidorenko BA, Zateyshikov DA. Dysfunction of the endothelium in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. *Kremlevskaya Meditsina = Kremlin Medicine*. 1999;2:51–54. In Russian].
18. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал. 2001;3:202–208. [Buvaltsev VI. Dysfunction of the endothelium as a new concept for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyy Meditsinskiy Zhurnal = International Medical Journal*. 2001;3:202–208. In Russian].
19. Винник Т. А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. СПб., 2001. 120 с. [Vinnik TA. Endothelial dysfunction in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors. PhD Thesis: 14.00.06. SPb., 2001. P. 120. In Russian].
20. Домашенко М. А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13. М., 2006. 131 с. [Domashenko MA. Endothelial dysfunction in acute stroke: PhD Thesis: 14.00.13. M., 2006. P. 131. In Russian].
21. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149–1160.
22. Yang Z, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res*. 2006;4(1):53–65.
23. Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1093–1098.
24. Knottnerus IL, Govers-Riemslog JW, Hamulyak K, Rouhl RP, Staals J, Spronk HM. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke*. 2010;41(8):1617–1622.
25. Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. *Stroke*. 2010;41(6):434–442.
26. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *CardiovascDiabetol*. 2006;5:4.
27. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108(17):2054–2059.
28. Соболева Г. Н., Рогоза А. Н., Шумилина М. В., Бузиашвили Ю. И., Карпов Ю. А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. Российский медицинский журнал. 2001;9(18):754–758. [Soboleva GN, Rogoza AN, Shumilina MV, Buziashvili YuI, Karpov YuA. Endothelial dysfunction in arterial hypertension: vasoprotective effects of β-blockers of a new generation. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2001;9(18):754–758. In Russian].
29. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. 184 с. [Petrishchev NN. Endothelial dysfunction: Etiology, mechanisms, pharmacological treatment. SPb.: Publishing House SPbSMU, 2003. 184 p. In Russian].
30. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2003;23(2):168–175.
31. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(2):27–33.
32. Коркушко О. В., Лишнеvская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция. Кровообіг та гемостаз. 2003;2:4–15. [Korkushko OV, Lishnevskaya VYu. Endothelial dysfunction. *Krovoobih ta*

- Hemostaz = Blood Circulation and Hemostasis. 2003;2:4–15. In Russian].
33. Ageev Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность. 2003;1:22–25. [Ageev FT. The role of endothelial dysfunction in the development and progression of cardiovascular diseases. *Serdechnaya nedostatochnost' = Heart Failure*. 2003;1:22–25. In Russian].
 34. Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. Ц., Шлейфер С. Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Б.: КРСУ, 2008. 373 с. [Lupinskaya ZA, Zarifyan AG, Gurovich TZ, Shleifer SG. *Endothelium. Function and dysfunction*. B.: KRSU, 2008. P. 373. In Russian].
 35. Хорева М. А. Прогностическое значение маркеров дисфункции эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009. 21 с. [Khoreva MA. Prognostic role of the markers of endothelial dysfunction in encephalopathy: PhD Thesis. Irkutsk, 2009. P. 21. In Russian].
 36. Маслянский А. Л., Зваргау Н. Э., Колесова Е. П., Безкишкий Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):168–180. [Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Bekishkiy EN, Shevchuk IA, Vasilyeva EYu et al. Evaluation of the functional state of the endothelium in patients with rheumatological diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):168–180. In Russian].
 37. Zhang YY, Dong ED. New insight into vascular homeostasis and injury reconstruction. *Sci China Life Sci*. 2014;57(8):739–741.
 38. Wu H, Chen H, Hu PC. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction. *Clin Lab*. 2007;53(5–6):285–295.
 39. Beck H, Plate KH. Angiogenesis after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol*. 2009;117(5):481–496.
 40. Font MA, Arboix A, Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):238–244.
 41. Navaratna D, Guo S, Arai K, Lo EH. Mechanisms and targets for angiogenic therapy after stroke. *Cell Adh Migr*. 2009;3(2):216–223.
 42. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Ischemic stroke and neurogenesis in the subventricular zone. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):345–352.
 43. Milot MH, Cramer SC. Biomarkers of recovery after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(6):654–659.
 44. Young PP, Vaughan DE, Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(6):421–429.
 45. Maharaj AS, D'Amore PA. Roles for VEGF in adult. *Microvasc Res*. 2007;74(2–3):100–113.
 46. Narasimhan P, Liu J, Song YS, Massengale JL, Chan PH. VEGF Stimulates the ERK 1/2 signaling pathway and apoptosis in cerebral endothelial cells after ischemic conditions. *Stroke*. 2009;40(4):1467–1473.
 47. Obi S, Masuda H, Shizuno T, Sato A, Yamamoto K, Ando J et al. Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(6):595–606.
 48. Ankeny RF, Ankeny CJ, Nerem RM, Jo H. Maturing EPCs into endothelial cells: may the force be with the EPCs: focus on “Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells”. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(6):589–591.
 49. Goon PK, Boos CJ, Lip GY. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab*. 2005;51(9–10):531–538.
 50. Топузова М. П. Дисфункция эндотелия у больных с микроангиопатией, перенесших ишемический инсульт: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013. 140 с. [Topuzova MP. Endothelial dysfunction in ischemic stroke survivors with microangiopathy: PhD Thesis, SPb., 2013. P. 140. In Russian].
 51. Khan SS, Solomon MA, McCoy JP. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2005;64(1):1–8.
 52. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34 (+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000;95(3):952–958.
 53. Bethel K, Lutgen MS, Damani S, Kolatkar A, Lamy R, Sabouri-Ghomi M et al. Fluid phase biopsy for detection and characterization of circulating endothelial cells in myocardial infarction. *Physical biology*. 2014;11(1):016002.
 54. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: isolation and characterization. *Trends Cardiovasc Med*. 2003;13(5):201–206.
 55. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004;10(8):858–864.
 56. Повещенко О. В., Повещенко А. Ф., Коненков В. И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза. Успехи физиологических наук. 2012;43(3):48–61. [Poveschenko OV, Poveschenko AF, Konenkov VI. Physiological and cytological basis of cellular regulation of angiogenesis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Progress in Physiology*. 2012;43(3):48–61. In Russian].
 57. Хмельницкая К. А., Гнешаев А. С., Гудкова А. Я., Шлякто Е. В. Предшественники эндотелиальных клеток у больных с хронической сердечной недостаточностью. *East Eur Sci J*. 2016;10:73–77. [Khmelnitskaya KA, Gneshaev AS, Gudkov AY, Shlyakhto EV. Predecessors of endothelial cells in patients with chronic heart failure. *East Eur Sci J*. 2016;10:73–77. In Russian].
 58. Мичурова М. С., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Кононенко И. В., Иванова О. Н. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. Сахарный диабет. 2015;1:24–32. [Michurova MS, Kalashnikov VYu, Smirnova OM, Kononenko IV, Ivanova ON. The role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;1:24–32. In Russian].
 59. Dignat-George F, Sampol J, Lip GY, Blann AD. Circulating endothelial cells: realities and promises in vascular disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2004;33(5–6):495–499.
 60. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89(1): E1–E7.
 61. Goon PK, Lip GY, Boos CJ. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia*. 2006;8:79–88.
 62. Руда М. М., Арефьева Т. И., Соколова А. В., Шестакова М. В., Карпов Ю. А., Парфенова Е. В. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2010;1:13–20. [Ruda MM, Arefieva TI, Sokolova AV, Shestakova MV, Karpov YuA, Parfenova EV. Circulating predecessors of endothelial cells in the disturbed carbohydrate metabolism in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2010;1:13–20. In Russian].
 63. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kämper U et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events:

proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111(22):2981–2987.

64. Sen S, McDonald SP, Coates PT, Bonder CS. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(7):263–283.

65. Семенова А. Е., Сергиенко И. В., Домбровский А. Л., Рвачева А. В. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;3:14–24. [Semenova AE, Sergienko IV, Dombrovsky AL, Rvacheva AV. The role of endothelial progenitor cells in atherosclerosis. *Atheroskleroz i Dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2012;3:14–24. In Russian].

66. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyprianou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol*. 2012;4(12):312–326.

67. Heiss C, Rodriguez-Mateos A, Kelm M. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(14):1230–1242.

68. Kraan J, Strijbos MH, Sieuwerts AM, Foekens JA, den Bakker MA, Verhoef C et al. A new approach for rapid and reliable enumeration of circulating endothelial cells in patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):931–939.

69. Топузова М. П., Клочева Е. Г., Вавилова Т. В., Сироткина О. В. Дисфункция эндотелия у больных с лакунарным инсультом. Лечение и профилактика. 2013;3(7):37–45. [Topuzova MP, Klocheva EG, Vavilova TV, Sirotkina OV. Endothelial dysfunction in patients with lacunar stroke. *Lecheniye i Profilaktika = Treatment and Prevention*. 2013;3(7):37–45. In Russian].

70. Liman TG, Endres M. New vessels after stroke: postischemic neovascularization and regeneration. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):492–499.

71. Rouhl R, Mertens A, van Oostenbrugge R, Damoiseaux JG, Debrus-Palmans LL, Henskens LH et al. Angiogenic T-cells and putative endothelial progenitor cells in hypertension-related cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2012;43(1):256–258.

72. Анацкая Л. Н., Гончарова Н. В., Северин И. Н., Гиль И. Г. Репаративная дисфункция сосудистого эндотелия в острейшем периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии. 9-я Международная конференция «Дисфункция эндотелия». Экспериментальные и клинические исследования. Витебск. 2016:8–9. [Anatskaya LN, Goncharova NV, Severin IN, Gil IG. Reparative dysfunction of the vascular endothelium in the acute period of lacunar cerebral infarctions in cerebral microangiopathy. 9th International Conference “Endothelial dysfunction”. *Experimental and Clinical Studies*. Vitebsk. 2016:8–9].

73. Белова Ю. А., Чукурина Ю. Ю., Шевелев С. В., Яздовский В. В., Котов С. В. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации. *Альманах клинической медицины*. 2015;39:45–50. [Belova YuA, Chuksina YuYu, Shevelev SV, Yazdovsky VV, Kotov SV. The level of endothelial progenitor cells in patients with ischemic stroke and the effectiveness of rehabilitation. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny = Clinical Medical Almanac*. 2015;39:45–50. In Russian].

74. Yip HK, Chang LT, Chang WN, Lu CH, Liou CW, Lan MY et al. New insight into vascular homeostasis and injury reconstruction. *Stroke*. 2008;39:28–34.

75. Martí-Fàbregas J, Crespo J, Delgado-Mederos R, Martínez-Ramírez S, Pena, E, Marín R et al. Endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Brain Behavior*. 2013;3(6):649–656.

76. Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Brea D et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*. 2007;38(10):2759–2764.

77. Sobrino T, Rodríguez-González R, Blanco M, Brea D, Pérez-Mato M, Rodríguez-Yáñez M et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2011;33(6):572–577.

78. Анацкая Л. Н., Гончарова Н. В., Потапнев М. П., Щербина Н. И., Матусевич Л. И. Роль циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и эндотелиального фактора роста в остром периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии. *Вестні Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі*. 2012;3:15–21. [Anatskaya LN, Goncharova NV, Potapnev MP, Shcherbina NI, Matusevich LI. The role of circulating endothelial progenitor cells and endothelial growth factor in the acute period of lacunar cerebral infarctions in cerebral microangiopathy. *Viesci Nacyjanal'naj Akademii Navuk Belarusi = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2012;3:15–21. In Russian].

Информация об авторах

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, заведующая научно-исследовательской лабораторией неврологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна — доктор биологических наук, профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Минздрава России;

Клочева Елена Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБУ «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information

Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher, Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Tat'yana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Head, Research Laboratory of Neurology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Tat'yana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Sirotkina, PhD, DSc, Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Department of Molecular and Radiation Biophysics, Laboratory of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov, National Research Center “Kurchatov Institute”;

Elena G. Klocheva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology named after academician S. N. Davydenkova, North-West State Medical University named after Mechnikov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.124.2-056.52

Нарушение диастолической функции левого желудочка и антропометрические показатели у пациентов с абдоминальным ожирением

Е. А. Баженова^{1,2}, Т. Л. Каронова^{1,2}, Е. И. Николайчук^{1,2},
Т. А. Лозовая¹, С. Е. Нифонтов¹, О. В. Листопад¹,
А. В. Козленок^{1,2}, А. В. Березина^{1,2}, О. Д. Беляева^{1,2},
В. А. Ионин¹, О. А. Беркович^{1,2}, Е. И. Баранова^{1,2},
Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ 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

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

Контактная информация:

Баженова Елена Анатольевна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И. П. Павлова
Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: eabazhenova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
15.01.18 и принята к печати 31.01.18.

Резюме

Цель исследования — оценить диастолическую функцию левого желудочка и антропометрические показатели у пациентов с абдоминальным ожирением (АО). **Материалы и методы.** Обследовано 438 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет ($44,8 \pm 0,3$ года) с АО (IDF, 2005) и 115 человек ($40,3 \pm 0,8$ года) без АО (группа сравнения). Выполняли двухмерную трансоракальную эхокардиографию на аппарате GE Vivid 7 Dimension в 2D-режиме, в M-режиме, а также доплеровское исследование с использованием импульсного, постоянно-волнового, цветного и тканевого режимов доплерографии. **Результаты.** У 126 человек с АО и артериальной гипертензией (АГ) (28,8%) (94 женщины и 32 мужчины) выявлен I тип диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). У пациентов с АО без АГ соотношение E/A и значение E'_{cp} были ниже, а значения DT и время изоволюмического расслабления (ВИВР), соотношение E/E'_{cp} и индекс объема левого предсердия (LAVI) выше, чем значения таких же показателей в группе сравнения ($p < 0,0001$). Только соотношение E/E'_{cp} соответствовало критериям ДДЛЖ I типа. У женщин с АО без АГ выявлены положительные связи между индексом массы тела (ИМТ) и показателем ВИВР ($r = 0,3$, $p = 0,0001$), ИМТ и соотношением E/E'_{cp} ($r = 0,4$, $p = 0,0001$), ИМТ и LAVI ($r = 0,4$, $p = 0,0001$), между показателем окружности талии (ОТ) и показателем ВИВР ($r = 0,3$, $p = 0,001$), величиной ОТ и соотношением E/E'_{cp} ($r = 0,3$, $p = 0,0001$), ОТ и LAVI ($r = 0,4$, $p = 0,0001$). У больных АО без АГ риск ДДЛЖ увеличен в 3,7 раза при ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² (отношение шансов: 3,7, 95% доверительный интервал: $1,2 \div 9,0$, $p < 0,0001$). **Выводы.** У лиц с АО и АГ выявлен I тип ДДЛЖ. Установлено, что при пороговом значении ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² риск ДДЛЖ у больных АО без сопутствующей АГ увеличивается в 3,7 раза.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, диастолическая дисфункция, индекс массы тела, окружность талии, эхокардиография

Для цитирования: Баженова Е. А., Каронова Т. Л., Николайчук Е. И., Лозовая Т. А., Нифонтов С. Е., Листопад О. В., Козленок А. В., Березина А. В., Беляева О. Д., Ионин В. А., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Нарушение диастолической функции левого желудочка и антропометрические показатели у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):65–73. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-65-73

Disorders of left ventricular diastolic function and anthropometric parameters in patients with abdominal obesity

E. A. Bazhenova^{1,2}, T. L. Karonova^{1,2}, E. I. Nikolaychuk^{1,2},
T. A. Lozovaya¹, S. E. Nifontov¹, O. V. Listopad¹,
A. V. Kozlenok^{1,2}, A. V. Berezina^{1,2}, O. D. Belyaeva^{1,2},
V. A. Ionin¹, O. A. Berkovich^{1,2}, E. I. Baranova^{1,2},
E. V. Schlyakhto^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena A. Bazhenova,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: eabazhenova@yandex.ru

Received 15 January 2018;
accepted 31 January 2018.

Abstract

Objective. To evaluate diastolic function of the left ventricle and anthropometric parameters in patients with abdominal obesity (AO). **Design and methods.** We examined 438 patients aged 30 to 55 years ($44,8 \pm 0,3$ years) with AO (IDF, 2005) and 115 patients ($40,3 \pm 0,8$ years) without AO (comparison group). Two-dimensional transthoracic echocardiography was performed (GE Vivid 7 Dimension) in 2D mode, in M-mode, also Doppler studies were performed using pulsed, continuous-wave, color and tissue regimes of Doppler. **Results.** Based on echocardiography, 126 patients with AO and arterial hypertension (HTN) (28,8%) (94 women and 32 men) had type I left ventricular diastolic dysfunction (LVDD). In patients with AO and without HTN, the E/A ratio and the E' value were lower, and the DT and isovolumic relaxation time (IVRT), the E/E' and LAVI ratio are higher than the same parameters in the comparison group ($p < 0,0001$). Only the ratio E/E' was in accordance with the criteria for type 1 LVDD. We found positive correlations between the body mass index (BMI) and the IVRT ($r = 0,3$, $p = 0,0001$), BMI and the E/E' ratio ($r = 0,4$, $p = 0,0001$), BMI and LAVI ($r = 0,4$, $p = 0,0001$), between the waist circumference (WC) and the IVRT ($r = 0,3$, $p = 0,001$), the WC and the E/E' ($r = 0,3$, $p = 0,0001$), WC and LAVI ($r = 0,4$, $p = 0,0001$) in female with AO without HTN. In patients with AO and without HTN, there is a 3,7-fold increase in LVDD risk in case of $BMI \geq 30,0$ kg/m² (odds ratio: 3,7, 95% confidence interval: 1,2–9,0, $p < 0,0001$). **Conclusions.** The type I LVDD was found in patients with AO and HTN. In patients with AO without concomitant HTN, the risk of LVDD increases by 3,7 times with a threshold of body mass index $\geq 30,0$ kg/m².

Key words: abdominal obesity, diastolic dysfunction, body mass index, waist circumference, echocardiography

For citation: Bazhenova EA, Karonova TL, Nikolaychuk EI, Lozovaya TA, Nifontov SE, Listopad OV, Kozlenok AV, Berezina AV, Belyaeva OD, Ionin VA, Berkovich OA, Baranova EI, Schlyakhto EV. Disorders of left ventricular diastolic function and anthropometric parameters in patients with abdominal obesity. Arterial'nay Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):65–73. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-65-73

Введение

Несмотря на несомненные успехи в лечении сердечной недостаточности, многие вопросы, касающиеся ее патогенеза, требуют дальнейшего исследования. В настоящее время активно изучается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СН-СФВ ЛЖ). Уста-

новлено, что число пациентов с СН-СФВ ЛЖ в последние десятилетия значительно увеличилось и составляет практически половину больных сердечной недостаточностью [1]. Следует отметить, что среди больных с СН-СФВ ЛЖ преобладают люди пожилого возраста, пациенты с артериальной гипертензией (АГ) или с сахарным диабетом 2-го типа [2–4]. Тем

не менее среди пациентов с симптомами СН-СФВ ЛЖ встречается немало больных ожирением.

Установлено, что абдоминальное ожирение (АО) является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [5–8], который дает начало сердечно-сосудистому континууму — цепочке «событий», приводящих к необратимым изменениям сердца и сосудов, развитию сердечной недостаточности и, в конечном итоге, смерти пациентов [9]. Многие авторы полагают, что АО приводит к развитию сердечной недостаточности только в сочетании с сопутствующей АГ, которая рассматривается как основная причина ремоделирования миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), СН-СФВ и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [8, 10, 11]. С другой стороны, установлено, что при АО увеличивается активность ряда гемодинамических и метаболических факторов, как вследствие их выработки висцеральной жировой тканью, так и в результате влияния жировой ткани на другие органы и системы, что также увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и сердечной недостаточности [12, 13].

Известно, что еще до развития СН-СФВ ЛЖ у пациентов с АО, независимо от наличия сопутствующей АГ, выявляют ДДЛЖ и ремоделирование левого предсердия и левого желудочка [8, 10, 11, 14–17]. Следует отметить, что некоторые авторы установили, что ожирение служит одним из ранних предикторов увеличения смертности у лиц с СН-СФВ ЛЖ [18]. В ряде исследований у пациентов с ожирением маркеры ДДЛЖ и структурного ремоделирования левого желудочка были ассоциированы с показателями окружности талии (ОТ) и индекса массы тела (ИМТ) [10, 14, 19].

Таким образом, **цель нашего исследования** — оценить диастолическую функцию левого желудочка и антропометрические показатели (ИМТ и ОТ) у пациентов с АО.

Материалы и методы

Обследовано 438 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет с АО (средний возраст $44,8 \pm 0,3$ года) и 115 человек без АО (средний возраст $40,3 \pm 0,8$ года), составивших группу сравнения. Наличие АО устанавливали в соответствии с критериями Международной федерации диабетологов (IDF, 2005) при $ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. В нашем исследовании ОТ в группе больных АО составила: у мужчин — $105,8 \pm 1,1$ см, у женщин — $100,1 \pm 0,8$ см.

ИМТ рассчитывали по формуле Кеттле [20]: масса тела/рост² (кг/м²). При этом за нормальную

массу тела принимали ИМТ 18,5–24,9 кг/м², ИМТ 25,0–29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали показатель ИМТ ≥ 30 кг/м². Несмотря на величину ОТ, нормальные значения ИМТ были у 6,5% больных. У 37,1% пациентов зарегистрирована избыточная масса тела, у 56,4% больных — ожирение, при этом ожирение 1-й степени выявлено у 31,2% пациентов, 2-й степени — у 14,6% и 3-й степени — у 10,6% больных. ИМТ у мужчин и женщин с АО не отличался ($30,4 \pm 0,4$ и $32,4 \pm 0,3$ кг/м² соответственно, $p > 0,05$).

Среди обследованных пациентов АГ была выявлена у 217 человек (49,5%) — у 161 женщины (74,2%) и 56 мужчин (25,8%). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии была у 83,7% больных АО (367 человек). Курили 34,7% обследованных пациентов (152 человека).

Критериями невключения в исследование были: ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 50% по Simpson); сахарный диабет 1-го и 2-го типов; АГ 3-й степени и вторичная АГ; вторичное ожирение; заболевания печени и почек; СН-СФВ; текущие миокардит и перикардит; онкологическая патология; беременность; заболевания центральной нервной системы; заболевания, требующие наблюдения в психоневрологическом диспансере.

Всем больным выполняли двухмерную трансторакальную эхокардиографию на аппарате GE Vivid 7 Dimension в 2D-режиме, в М-режиме, а также доплеровское исследование с использованием импульсного, постоянно-волнового, цветного и тканевого режимов доплерографии. Оценку диастолической функции левого желудочка проводили на основании критериев, указанных в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [21]. Оценивали следующие показатели: пиковую скорость раннего диастолического наполнения (Е), пиковую скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий (А), отношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИВР) левого желудочка, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT), усредненную максимальную тканевую скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана (E'_{cp}), отношение пиков Е и E'_{cp} (E/E'_{cp}), индекс объема левого предсердия, измеренный по методу дисков (LAVI).

При статистической обработке использовали программу SPSS 17.0RU для Windows и программную систему STATISTICA для Windows (версия 5.5).

Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. При обработке данных применялись параметрические методы статистического анализа. Для выявления связей между исследуемыми параметрами применялся корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (ОШ). Как отсутствие ассоциации рассматривали $ОШ = 1$, как положительную ассоциацию — $ОШ > 1$ (увеличенный риск развития патологии). Доверительный интервал (ДИ) представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение ОШ. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера.

Результаты

Нарушение диастолической функции левого желудочка I типа выявили у 222 пациентов с АО (50,7%), среди них преобладали женщины — 170 человек (76,6%), мужчин было 52 человека (23,4%).

У пациентов с АО соотношение E/A и значения показателя E'_{cp} были ниже, а значения показателей DT и $ВИБР$, а также соотношение E/E'_{cp} и показатель $LAVI$ выше по сравнению со значениями этих показателей в группе сравнения ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Так как АГ является одной из ведущих причин развития ДДЛЖ, для оценки вклада АО в развитие ДДЛЖ пациенты с АО были разделены на две группы — с сопутствующей АГ и без АГ.

При сравнении групп пациентов с АО и сопутствующей АГ и с АО без АГ получены следующие данные.

Среди пациентов с АО и АГ у 126 человек (28,8%) (94 женщины и 32 мужчины) выявлен I тип ДДЛЖ, при этом у пациентов с АО и сопутствующей АГ соотношение E/A и значение показателя E'_{cp} были ниже, а значения показателей DT и $ВИБР$, соотношение E/E'_{cp} и показатель $LAVI$ выше по сравнению со значениями этих показателей в подгруппе пациентов с АО без сопутствующей АГ ($p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$) (табл. 2).

При сравнении эхокардиографических показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, у больных АО с нормальными показателями артериального давления (125 пациентов (28,5%), из них 76 женщин и 49 мужчин) и у обследованных в группе сравнения (без АО) были получены следующие данные: у пациентов с АО без АГ соотношение E/A и значение показателя E'_{cp} были ниже, а значения показателей DT и $ВИБР$, соотношение E/E'_{cp} и показатель $LAVI$ выше, чем значения таких же показателей в группе сравнения ($p < 0,0001$). Однако только соотношение E/E'_{cp} соответствовало критериям ДДЛЖ I типа (табл. 3).

В дальнейшем у больных АО без сопутствующей АГ были проанализированы взаимосвязи между эхокардиографическими показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка, и такими антропометрическими параметрами, как ИМТ и ОТ.

Учитывая гендерные различия величины ОТ, сравнительный анализ проводили в группах мужчин и женщин с АО без сопутствующей АГ.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Показатель	АО (n = 438)	Группа сравнения (n = 115)	p
E/A	$1,1 \pm 0,01$	$1,4 \pm 0,03$	$< 0,0001$
DT , мс	$212,1 \pm 2,0$	$173,1 \pm 2,1$	$< 0,0001$
$ВИБР$, мс	$101,7 \pm 1,0$	$79,4 \pm 1,2$	$< 0,0001$
E'_{cp} , м/с	$0,07 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	$< 0,0001$
E/E'_{cp}	$8,0 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$	$< 0,0001$
$LAVI$, мл/м ²	$29,6 \pm 0,4$	$24,5 \pm 0,6$	$< 0,0001$

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения; A — пиковая скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий; E/A — отношение этих скоростей; $ВИБР$ — время изоволюмического расслабления левого желудочка; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; E'_{cp} — усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; E/E'_{cp} — отношение пиков E и E'_{cp} ; $LAVI$ — индекс объема левого предсердия, измеренный по методу дисков.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА,
У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Показатель	АО и АГ (n = 217)	АО без АГ (n = 221)	P
E/A	0,8 ± 0,01	1,1 ± 0,03	< 0,0001
DT, мс	219,0 ± 2,1	195,7 ± 2,3	< 0,01
ВИВР, мс	115,1 ± 1,6	98,7 ± 1,3	< 0,001
E' _{cp} , м/с	0,06 ± 0,01	0,12 ± 0,01	< 0,0001
E/E' _{cp}	8,2 ± 0,2	7,3 ± 0,1	< 0,0001
LAVI, мл/м ² ,	31,1 ± 0,6	28,4 ± 0,5	< 0,0001

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения; A — пиковая скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий; E/A — отношение этих скоростей; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; ВИВР — время изоволюмического расслабления левого желудочка; E'_{cp} — усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; E/E'_{cp} — отношение пиков E и E'_{cp}; LAVI — индекс объема левого предсердия, измеренный по методу дисков.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА,
У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ
БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	АО (n = 221)	Группа сравнения (n = 115)	P
E/A	1,1 ± 0,03	1,4 ± 0,03	< 0,0001
DT, мс	195,7 ± 2,3	173,1 ± 2,1	< 0,0001
ВИВР, мс	98,7 ± 1,3	79,4 ± 1,2	< 0,0001
E' _{cp} , м/с	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	< 0,0001
E/E' _{cp}	7,3 ± 0,1	6,3 ± 0,1	< 0,0001
LAVI, мл/м ²	28,4 ± 0,5	24,5 ± 0,6	< 0,0001

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения; A — пиковая скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий; E/A — отношение этих скоростей; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; ВИВР — время изоволюмического расслабления левого желудочка; E'_{cp} — усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; E/E'_{cp} — отношение пиков E и E'_{cp}; LAVI — индекс объема левого предсердия, измеренный по методу дисков.

У женщин с АО без АГ и с нарушением диастолической функции левого желудочка значение показателя ИМТ и величина ОТ были выше, чем значения этих показателей у женщин с АО без АГ и с нормальной диастолической функцией левого желудочка (p < 0,0001).

У мужчин с АО без сопутствующей АГ с нарушением диастолической функции левого желудочка и у мужчин с АО без АГ и с нормальной диастолической функцией левого желудочка значения исследуемых антропометрических показателей не различались (p > 0,05) (табл. 4).

У женщин с АО без АГ со значениями показателя ИМТ, равными 30,0 кг/м² или более, значение по-

казателя E'_{cp} было ниже, а соотношение E/E'_{cp}, значения DT, ВИВР и LAVI выше, чем у женщин с АО без АГ и значениями показателя ИМТ ≤ 29,9 кг/м² (p < 0,0001, p < 0,01 и p < 0,05). Соотношение E/A в исследуемых подгруппах женщин не различалось (p > 0,05).

У мужчин с АО без сопутствующей АГ и с величиной ИМТ, более или равной 30,0 кг/м², только значения DT были выше по сравнению с мужчинами с АО без АГ и значениями показателя ИМТ ≤ 29,9 кг/м² (p < 0,05). Остальные исследуемые эхокардиографические показатели в подгруппах мужчин с АО без АГ и разными значениями ИМТ не различались (p > 0,05) (табл. 5).

ЗНАЧЕНИЯ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПРИЗНАКАМИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И НОРМАЛЬНОЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель	Женщины с АО без АГ		p	Мужчины с АО без АГ		p
	ДДЛЖ (+) (n = 172)	ДДЛЖ (-) (n = 163)		ДДЛЖ (+) (n = 54)	ДДЛЖ (-) (n = 49)	
ИМТ, кг/м ²	34,0 ± 0,5	30,8 ± 0,4	< 0,0001	30,5 ± 0,6	30,4 ± 0,7	нз
ОТ, см	104,0 ± 1,2	96,4 ± 0,9	< 0,0001	105,8 ± 1,3	105,8 ± 1,4	нз

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; нз — различия незначимы.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РАЗЛИЧНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Показатель	Женщины с АО без АГ (n = 235)		p	Мужчины с АО без АГ (n = 103)		p
	ИМТ ≤ 29,9 кг/м ² (n = 133)	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ² (n = 192)		ИМТ ≤ 29,9 кг/м ² (n = 46)	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ² (n = 57)	
E/A	1,2 ± 0,02	1,0 ± 0,02	нз	1,1 ± 0,04	1,1 ± 0,04	нз
E' _{cp} , м/с	0,1 ± 0,02	0,08 ± 0,01	< 0,0001	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	нз
E/E' _{cp}	7,1 ± 0,2	8,4 ± 0,2	< 0,0001	7,4 ± 0,3	7,8 ± 0,3	нз
DT, мс	205,0 ± 1,3	211,4 ± 1,2	< 0,0001	218,7 ± 1,2	226,7 ± 1,4	< 0,05
ВИВР, мс	96,4 ± 1,2	104,0 ± 1,4	< 0,01	101,0 ± 1,4	104,3 ± 1,8	нз
LAVI, мл/м ²	27,8 ± 0,6	30,5 ± 1,1	< 0,05	27,5 ± 1,4	29,2 ± 1,4	нз

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения; A — пиковая скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий; E/A — отношение этих скоростей; E'_{cp} — усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; E/E'_{cp} — отношение пиков E и E'_{cp}; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; ВИВР — время изоволюмического расслабления левого желудочка; LAVI — индекс объема левого предсердия, измеренный по методу дисков; нз — различия незначимы.

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с АО без сопутствующей АГ были установлены положительные связи между ИМТ и показателем ВИВР ($r = 0,3$, $p = 0,0001$), ИМТ и соотношением E/E'_{cp} ($r = 0,4$, $p = 0,0001$), ИМТ и показателем LAVI ($r = 0,4$, $p = 0,0001$), а также между показателем ОТ и показателем ВИВР ($r = 0,3$, $p = 0,001$), показателем ОТ и соотношением E/E'_{cp} ($r = 0,3$, $p = 0,0001$), показателем ОТ и показателем LAVI ($r = 0,4$, $p = 0,0001$).

В группе мужчин с АО без АГ аналогичные закономерности выявлены не были.

Методом построения классификационных деревьев было рассчитано пороговое значение ИМТ, при котором возрастает риск ДДЛЖ у больных АО

без сопутствующей АГ. Было установлено, что пороговым значением для показателя ИМТ, при котором риск ДДЛЖ у больных АО без АГ возрастает в 3,7 раза, является значение ИМТ, равное или более 30,0 кг/м² (ОШ = 3,7, 95% ДИ = 1,2 ÷ 9,0; $p < 0,0001$), то есть значение ИМТ, при котором по классификации ВОЗ ставится диагноз ожирения.

Обсуждение

Результаты исследований, опубликованных в последнее время, свидетельствуют, что у пациентов с АО еще до возникновения клинических признаков сердечной недостаточности развивается бессимптомное нарушение диастолической функции левого желудочка [14, 15]. Патогенетические

механизмы развития ДДЛЖ при АО остаются на сегодняшний день недостаточно изученными. Большинство исследователей полагают, что основой развития данных процессов является сочетанное влияние ряда метаболических и гемодинамических факторов, связанных с избыточным накоплением висцеральной, в том числе и абдоминальной жировой ткани [12, 13].

В ходе проведенного исследования у пациентов с АО и сопутствующей АГ была выявлена ДДЛЖ I типа (нарушение расслабления левого желудочка). Установлено, что у больных АО наиболее часто встречается именно этот тип ДДЛЖ [22]. Однако в большинстве случаев у пациентов с АО регистрируется сопутствующая АГ, которая приводит к развитию этого типа ДДЛЖ. Поэтому, учитывая вклад АГ в развитие ДДЛЖ, в проведенном нами исследовании показатели, характеризующие ДДЛЖ, оценивали у пациентов с АО без сопутствующей АГ. Было показано, что эхокардиографические показатели, характеризующие диастолическую функцию левого желудочка, отличались от таких же эхокардиографических параметров у обследованных без ожирения (группа сравнения), а именно: соотношение E/A и показатель E'_{cp} были ниже данных параметров в группе сравнения, а такие показатели, как DT, ВИВР, LAVI и соотношение E/E'_{cp} , у пациентов с ожирением были выше данных показателей в группе сравнения. Однако только показатель E/E'_{cp} у пациентов с АО без АГ соответствовал критериям I типа ДДЛЖ. Возможно, метаболические изменения у обследованных нами больных АО не достигли уровня, приводящего к значимым структурным изменениям миокарда левого желудочка и ДДЛЖ. Это подтверждается данными Rayner J. J. и соавторов (2017), которые, изучая диастолическую функцию и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с ожирением, сделали вывод о более значимом влиянии нарушений метаболизма миокарда на диастолическую функцию левого желудочка на ранних этапах развития ДДЛЖ [14].

Эти же авторы показали связь между ухудшением диастолической функции левого желудочка и ИМТ [14]. С другой стороны, в исследовании ARIRANG Study, выполненном на популяции жителей Кореи, было установлено, что величина окружности талии является независимым фактором, влияющим на размеры левого желудочка и левого предсердия, а также на диастолическую функцию левого желудочка [19]. В нашей работе также были выявлены положительные связи между ИМТ и показателем ВИВР, ИМТ и соотношением E/E'_{cp} между показателями ИМТ и LAVI, а также между величиной ОТ и ВИВР, ОТ и соотношением E/E'_{cp}

ОТ и LAVI у женщин с АО без АГ. Кроме того, увеличение значений таких эхокардиографических показателей, как DT, LAVI и ВИВР, а также соотношения E/E'_{cp} и уменьшение значений показателя E'_{cp} , были выявлены у женщин с АО без АГ и ИМТ, равным или более 30 кг/м^2 , что соответствует критериям ожирения 1-й степени по классификации ВОЗ.

При оценке риска ДДЛЖ было установлено пороговое значение величины ИМТ ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$), при котором риск ДДЛЖ в исследуемой группе пациентов с АО без АГ увеличен в 3,7 раза.

Полученные данные позволяют сделать выводы о влиянии ожирения на развитие и дальнейшее прогрессирование ДДЛЖ.

Выводы

1. Для больных АО с сопутствующей АГ характерен I тип ДДЛЖ.
2. У пациентов с АО без АГ выявлены эхокардиографические признаки нарушения диастолической функции левого желудочка и установлены положительные связи между ИМТ, величиной ОТ и эхокардиографическими показателями, являющимися маркерами ДДЛЖ.
3. Установлено, что при пороговом значении ИМТ $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ риск ДДЛЖ у больных АО без сопутствующей АГ увеличивается в 3,7 раза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017; S0735-1097(17):39761-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074
2. Kapłon-Cieślicka A, Tymińska A, Peller M, Balsam P, Ozierański K, Galas M et al. Diagnosis, clinical course, and 1-year outcome in patients hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction (from the Polish Cohort of the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry). *Am J Cardiol.* 2016;118(4):535-42. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.046
3. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-1585. doi:10.1002/ejhf.813
4. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, De Vore AD, Schulte PJ, Butler J, Yancy CW et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J.* 2016;182:9-20. doi:10.1016/j.ahj.2016.07.025
5. Shields M, Tremblay MS, Connor Gorber S, Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Health Reports.* 2012;23(2):7-15.

6. Fan H, Li X, Zheng L, Chen X, lan Q, Wu H et al. Abdominal obesity is strongly associated with cardiovascular disease and its risk factors in elderly and very elderly community-dwelling Chinese. *Sci Rep.* 2016;6:21521. doi:10.1038/srep21521
7. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, de Souza Rocha G. Association of central obesity with the incidence of cardiovascular diseases and risk factors. *Intern J Cardiovasc Sci.* 2017;30(5):416–24.
8. Neves AL, Couto L. Cardiovascular risk in overweight/obese and lean hypertensive patients. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(4):223–28. doi:10.1016/j.repc.2013.10.016
9. Persic V. Obesity in the cardiovascular continuum. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(2):159–63.
10. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):744–758. doi:10.1002/ejhf.600
11. Krzesiński P, Stańczyk A, Piotrowicz K, Gielerak G, Uziębło-Zyczkowska B, Skrobowski A. Abdominal obesity and hypertension: a double burden to the heart. *Hypertens Res.* 2016;39(5):349–55. doi:10.1038/hr.2015.145
12. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389–419. doi:10.1152/physrev.00017.2007
13. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res.* 2017;300060517706578. doi:10.1177/0300060517706578
14. Rayner JJ, Banerjee R, Holloway CJ, Lewis AJM, Peterzan MA, Francis JM et al. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes (Lond).* 2017;1–7. doi:10.1038/ijo.2017.239
15. Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, Kim KY, Peng J, Sha J et al. Association of central adiposity with adverse cardiac mechanics: findings from the hypertension genetic epidemiology network study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(6): e004396. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004396
16. Eschalier R, Rossignol P, Kearney-Schwartz A, Adamopoulos C, Karatzidou K, Fay R et al. Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity. *Hypertension.* 2014;63(4):740–46. doi:10.1161/HYPERTENSIONA.113.02419
17. De Pergola G, Nardocchia A, Giagulli VA, Triggiani V, Guastamacchia E, Minischetti MC et al. Obesity and heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013;13(1):51–57.
18. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2739–49. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1111
19. Son J-W, Sung JK, Youn YJ, Ahn M-S, Ahn SG, Yoo B-Su et al. Abdominal obesity and structure and function of the heart in healthy male Koreans. The ARIRANG study. *Medicine.* 2016;95:39. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000004930>
20. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит, 2004. 398 с. [Blagosklonnaya YaV, Shlyakhto EV, Babenko AYU. Endocrinology: Textbook for Medical High School. SPb.: SpetsLit, 2004. 398 p. In Russian].
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 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 Heart J.* 2016;37(27):2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
22. Dote K, Miyasaka Y, Tsujimoto S, Motohiro M, Maeba H, Suwa Y et al. Obesity as an independent risk for left ventricular diastolic dysfunction in 692 Japanese patients. *Obes Res Clin Pract.* 2012;6(3):175–262. doi:10.1016/j.orcp.2012.01.001

Информация об авторах

Баженова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава РФ;

Николайчук Екатерина Ивановна — врач-кардиолог клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Лозовая Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии НИИ ССЗ НКЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Нифонтов Сергей Евгеньевич — врач отделения функциональной диагностики отдела клинической физиологии и функциональной диагностики НКЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Листопад Ольга Викторовна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики отдела клинической физиологии и функциональной диагностики НКЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Козленок Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом физиологии кровообращения Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Березина Аэлита Валерьевна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией кардиореспираторного тестирования Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Лаборатории ишемической болезни сердца НИИ ССЗ НКЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом

эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Elena A. Bazhenova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Senior Researcher, Research Laboratory of Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Head, Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina I. Nikolaychuk, MD, Assistant, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Cardiologist, Hospital, Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana A. Lozovaya, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Urgent Cardiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sergey E. Nifontov, MD, Department of Functional Diagnostics, Unit of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga V. Listopad, MD, PhD, Department of Functional Diagnostics, Unit of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Andrey V. Kozlenok, MD, PhD, Head, Research Department of Physiology of Circulation, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,;

Aelita V. Berezina, MD, PhD, Head, Laboratory of Cardiorespiratory Testing, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Laboratory of Coronary Heart Disease, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Almazov National Medical Research Centre;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Leading Researcher, Research Laboratory of Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Valery A. Ionin, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and

Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga A. Berkovich, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Leading Researcher, Research Laboratory of Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology,;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head, Research Laboratory of Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Eugeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS, General Director, Almazov National Medical Research Centre, Head, Department of Internal Diseases #2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics and Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127:616.124.2:616.12-008.46

Показатели деформации миокарда и диастолическая функция левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Д. В. Вдовенко, Р. А. Либис

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

Контактная информация:

Вдовенко Дарья Владимировна,
ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,
ул. Советская, д. 6, Оренбург,
Россия, 460000.
Тел.: +7(953)450–52–25.
E-mail: dashkevich.vdv@gmail.com

Статья поступила в редакцию
10.01.18 и принята к печати 12.02.18.

Резюме

Цель исследования — изучить диагностические возможности speckle-tracking эхокардиографии (ЭХОКГ) в оценке функционального состояния миокарда и диастолическую функцию у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ). **Материалы и методы.** Обследовано 56 больных ХСН-СФВ I–IIa стадии I–III функционального класса (ФК), возникшей на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в возрасте 50–69 лет, и 15 здоровых лиц. Всем проводились общеклиническое обследование, тест с шестиминутной ходьбой для уточнения ФК ХСН, ЭХОКГ по общепринятой методике для оценки систолической и диастолической функции сердца, speckle-tracking ЭХОКГ для расчета показателей деформации миокарда. **Результаты.** Средняя ФВ по Симпсону $61,7 \pm 5,28\%$. По результатам теста с шестиминутной ходьбой больные распределились следующим образом 26,7% — I ФК, 48,2% — II ФК, 25,1% — III ФК. У пациентов с ХСН-СФВ выявлена диастолическая дисфункция. Диастолическая дисфункция по типу нарушенной релаксации была у 48 больных, по псевдонормальному типу — у 8. У пациентов с ХСН-СФВ выявлено небольшое снижение глобального систолического продольного стрейна ($-16,6 \pm 2,58\%$) и стрейн рейта ($-0,74 \pm 0,12 \text{ c}^{-1}$) левого желудочка, а также происходило снижение стрейна и стрейн рейта в базальном переднеперегородочном ($-13,2 \pm 3,24\%$ и $-0,75 \pm 0,03 \text{ c}^{-1}$) и базальном переднебоковом ($-14,16 \pm 3,29\%$ и $-0,83 \pm 0,12 \text{ c}^{-1}$) сегментах. **Выводы.** У больных ХСН-СФВ выявляется диастолическая дисфункция по типу нарушенной релаксации и по псевдонормальному типу, а также существенное снижение глобального и посегментарного систолического стрейна и стрейн рейта.

Ключевые слова: speckle-tracking эхокардиография, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, деформация

Для цитирования: Вдовенко Д. В., Либис Р. А. Показатели деформации миокарда и диастолическая функция левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):74–80. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-74-80

The myocardial deformation and diastolic function of the left ventricle in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

D. V. Vdovenko, R. A. Libis

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:

Darya V. Vdovenko,
Orenburg State Medical University,
6 Sovetskaya street, Orenburg,
460000 Russia.
Phone: +7(953)450-52-25.
E-mail: dashkevich.vdv@gmail.com

Received 10 January 2018;
accepted 12 February 2018.

Abstract

Objective. To evaluate myocardial function in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHF-PEF) by speckle tracking echocardiography. **Design and methods.** We examined 56 patients aged from 50 to 69 years with verified CHF-PEF, NYHA (New York Heart Association) class I–IIa and stage A–C of the ABCD classification of the American College of Cardiology, and 15 healthy persons. CHF-PEF was associated with arterial hypertension and coronary artery disease. The results of 6-minute walk test, echocardiography and speckle-tracking echocardiography were analyzed. **Results.** The average left ventricular ejection fraction measured by Simpson's method was $61,7 \pm 5,28\%$. According to the 6-minute walk test the patients were divided as followed: 26,7% — stage A, 48,2% — stage B, 25,1% — stage C. All patients with CHF-PEF had the diastolic dysfunction: in 48 patients abnormal relaxation pattern was found, and in 8 pseudonormal pattern was shown. Patients with CHF-PEF had reduced global longitudinal strain (GLS $-16,6 \pm 2,58\%$) and GLS rate (GLSR $-0,74 \pm 0,12\text{ s}^{-1}$) of the left ventricle. Also they had reduced strain and strain rate in basal anteroseptal ($-13,2 \pm 3,24\%$ and $-0,75 \pm 0,03\text{ s}^{-1}$) and basal anterolateral ($-14,16 \pm 3,29\%$ and $-0,83 \pm 0,12\text{ s}^{-1}$) segments. **Conclusions.** Patients with CHF-PEF have abnormal relaxation pattern and pseudonormal pattern of the diastolic dysfunction. They also have reduced global and segmental strain and strain rate of the left ventricle.

Key words: speckle-tracking echocardiography, heart failure, diastolic dysfunction, deformation

For citation: Vdovenko DV, Libis RA. The myocardial deformation and diastolic function of the left ventricle in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):74–80. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-74-80

Введение

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 года Европейского общества кардиологов, сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, который характеризуется рядом типичных симптомов (одышка, отеки голеней и утомляемость), которые могут сопровождаться объективными признаками (повышение давления в яремной вене, влажные хрипы в легких, периферические отеки), возникшими в результате структурного или функционального нарушения сердечной деятельности, приводящего к уменьшению сердечного

выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или при нагрузке. Традиционно СН классифицируют в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1].

СН включает в себя большое количество пациентов. Выделяют СН с нормальной ФВ ЛЖ (ФВ $\geq 50\%$; СН с сохраненной ФВ) и СН со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ $< 40\%$). Пациенты с ФВ ЛЖ 49–40% представляют собой так называемую «серую зону», такую СН называют СН с промежуточной ФВ ЛЖ [2].

По данным исследования ЭПОХА–ХСН и ЭПОХА–О–ХСН, в Российской Федерации распространенность

хронической СН (ХСН) I–IV ФК в популяции составляет 7% [2–4]. Большинство больных (56,8%) с явными клиническими признаками ХСН имеют практически нормальную сократительную способность ЛЖ (ФВ ЛЖ \geq 50%) [5]. По данным Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) — 88% случаев и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 59% случаев [1].

Широкая распространенность хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ) требует детального изучения функционального состояния миокарда у этих больных. Одним из основных методов диагностики ХСН-СФВ является трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ), которая позволяет оценивать систолическую и диастолическую функцию как левого, так и правого желудочков. Основным показателем сократимости ЛЖ является его ФВ. Для оценки ФВ ЛЖ рекомендуется использовать модифицированный метод Симпсона, который позволяет учитывать архитектуру ЛЖ [6]. Стандартный протокол ЭХОКГ исследования не дает полного представления о работе сердца. Поэтому в настоящее время для оценки функции сердечной мышцы используются технологии, которые позволяют оценивать ультразвуковую деформацию (strain или стрейн) и скорость деформации (strain rate или стрейн рейт) миокарда [7].

В последние годы широкое распространение получила методика speckle-tracking ЭХОКГ. Она позволяет анализировать деформацию миокарда для изучения показателей сокращения и расслабления сердца на разных уровнях [9, 10] и более детально оценивать диастолическую функцию ЛЖ с помощью показателей вращения.

Speckle-tracking ЭХОКГ — это новая неинвазивная ультразвуковая технология, которая позволяет проводить количественную оценку глобальной и региональной функции миокарда [8]. Методика основана на анализе движения ультразвукового серошкального изображения миокарда в В-модальном режиме [7]. От кадра к кадру в течение сердечного цикла происходит отслеживание ультразвуковых пятен серой шкалы (kernels) в трех пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном [7, 8].

Считается, что у пациентов с ХСН-СФВ систолическая функция ЛЖ сохранена. При рутинном ЭХОКГ исследовании не представляется возможным глубоко и детально оценить сократительную способность миокарда, так как ФВ характеризует лишь изменения объемных параметров [12]. Преимущество speckle-tracking ЭХОКГ заключается в количественной оценке деформации миокарда в каждом сегменте, что, в свою очередь, позволяет выявить начальные нарушения систолической функции ЛЖ у данной категории больных [8, 13]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что существует корреляционная зависимость между показателями продольной деформации миокарда и ФВ ЛЖ. Таким образом, показатели миокардиальной деформации могут

быть использованы для детального анализа систолической функции ЛЖ.

Цель исследования — изучить диагностические возможности speckle-tracking ЭХОКГ в оценке функционального состояния миокарда у больных с ХСН-СФВ, а также оценить диастолическую функцию у данной категории больных.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных ХСН-СФВ I–IIa стадии (классификация Стражеско–Василенко) I–III ФК по NYHA (31 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 50 до 69 лет и 15 здоровых лиц. У данных больных ХСН-СФВ возникла на фоне АГ и ИБС.

Диагностика ХСН-СФВ проводилась на основе Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2012 год).

Критерии включения: добровольное информированное согласие на участие в исследовании, возраст 50–80 лет, ХСН-СФВ I–IIa стадии I–II ФК, возникшая на фоне АГ и ИБС.

Критерии исключения: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие аневризмы ЛЖ, нарушения ритма (постоянная форма фибрилляции предсердий, частая желудочковая экстрасистолия), невозможность оптимальной визуализации, наличие тяжелой легочной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с оценкой клинического состояния по шкале ШОКС (модификация В. Ю. Мареева, 2000 год).

Функциональный класс (ФК) СН определялся с помощью теста с шестиминутной ходьбой.

Всем пациентам была проведена ЭХОКГ по стандартной методике в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате VIVIDЕ9 (GE Healthcare). Для оценки сократительной способности ЛЖ измеряли следующие показатели: конечный диастолический объем (мл), конечный систолический объем (мл), ударный объем (мл), ФВ (%), фракцию укорочения (ΔS , %), минутный объем крови (л/мин). Для оценки диастолической функции ЛЖ анализировали: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость позднего диастолического наполнения (А), отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А), время замедления раннего трансмитрального кровотока (dtЕ), продолжительность фазы изоволюмического расслабления (IVRT), среднюю скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e'), отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к средней скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана (Е/e') [11].

Для проведения speckle-tracking ЭХОКГ проводилась запись кинопетель (частота кадров — 72 кадра в секунду) из трех сердечных циклов во время задержки пациентом

дыхания в двух- и четырехкамерных позициях и позиции по длинной оси ЛЖ из верхушечного доступа с параллельной регистрацией электрокардиограммы. Основными требованиями к изображению являлись: получение корректных срезов ЛЖ, четкая визуализация всех сегментов ЛЖ и границ эндокарда и эпикарда. В полуавтоматическом режиме с помощью технологии speckle-tracking ЭХОКГ и использованием программного обеспечения EchoPAC оценивались показатели глобальной и посегментарной продольной деформации (стрейн) и скорости деформации (стрейн рейт) ЛЖ.

Расчеты начинали с анализа длинной оси ЛЖ из верхушечного доступа и выбора кадра, который соответствовал моменту закрытия аортального клапана. Этот показатель является важным для дальнейшей обработки данных [7]. Далее производилась трассировка эндокарда в зонах интереса, эпикардиальная граница обозначалась программой автоматически, ширина зоны интереса регулировалась вручную в зависимости от толщины миокарда. Программное обеспечение разделяло выбранную зону на 6 сегментов и определяло пригодность изображения для анализа. Те же самые манипуляции проводились с изображениями ЛЖ, полученными в четырех- и двухкамерных позициях из верхушечного доступа. После обработки изображения во всех кинопетлях значения систолического продольного стрейна и стрейн рейта для каждого сегмента отображались на 17-сегментной модели ЛЖ («бычий глаз»). Помимо этого, программа рассчитывала показатели стрейна и стрейн рейта для каждой позиции из верхушечного доступа и всего ЛЖ (рис.).

Диастолическую функцию ЛЖ изучали, проводя исследование в импульсно-волновом и тканевом импульсно-волновом доплеровском режимах в апикальной четырехкамерной позиции, располагая контрольные объемы, соответственно, на уровне окончания створок митрального клапана и на латеральной и медиальной частях фиброзного кольца митрального клапана. Рассчитывали значение соотношения максимальной скорости наполне-

ния ЛЖ (пика E трансмитрального потока) и максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (среднее значение пика e') в фазу ранней диастолы — E/e' , отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A), время замедления раннего трансмитрального кровотока (dtE) [11].

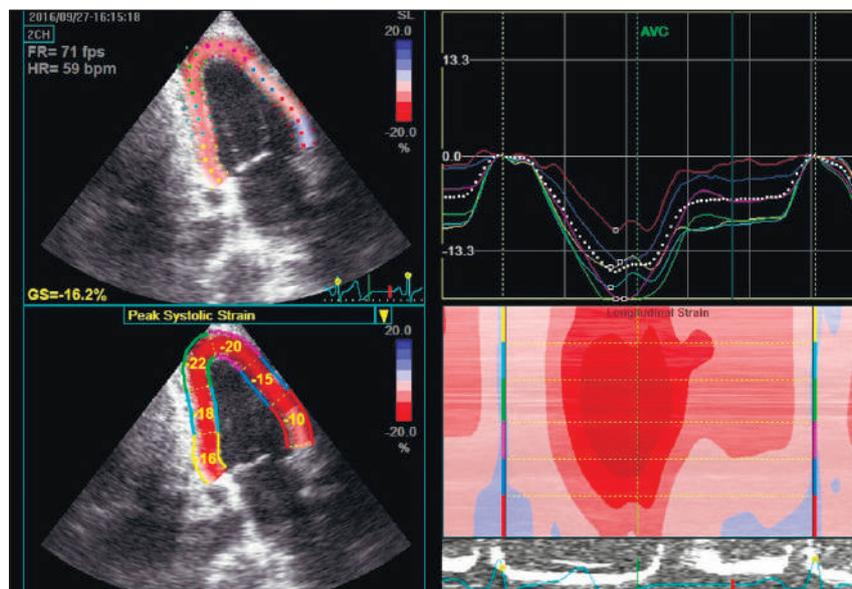
Результаты

У всех больных отмечались клинические симптомы СН (одышка при физической нагрузке, пастозность или отеки голеней). При проведении ЭХОКГ по общепринятой методике нарушения показателей глобальной сократимости ЛЖ выявлены не были. Данные представлены в таблице 1. Средняя ФВ по Симпсону составила $61,7 \pm 5,28\%$. По результатам теста с шестиминутной ходьбой для определения ФК СН пациенты распределились следующим образом: 26,7% (15 больных) — I ФК, 48,2% (27 больных) — II ФК, 25,1% (14 больных) — III ФК.

При изучении диастолической функции у всех 56 больных с ХСН-СФВ выявлена диастолическая дисфункция. Диастолическая дисфункция по типу нарушенной релаксации была у 48 больных ($dtE 272,4 \pm 63$ мс; $E/A 0,73 \pm 0,048$; $E/e' 6,65 \pm 1,89$), по псевдонормальному типу — у 8 ($dtE 180,1 \pm 12$ мс; $E/A 1,32 \pm 0,33$; $E/e' 10,17 \pm 0,84$). Результаты представлены в таблице 2.

При изучении параметров, характеризующих глобальную продольную деформацию, изменения были выявлены у всех пациентов. Было установлено, что, по сравнению с контрольной группой, у пациентов с ХСН-СФВ имеет место небольшое снижение глобального систолического продольного стрейна ($-16,6 \pm 2,58\%$ против $-20,2 \pm 1,61\%$ в группе здоровых лиц) и стрейн рейта ($-0,74 \pm 0,12$ с⁻¹ против $-1,18 \pm 0,19$ с⁻¹) ЛЖ ($p < 0,05$). Показатели глобального систолического продольного стрейна, полученные из четырехкамерной, двухкамерной позиций и позиции по длинной оси из апикального доступа, а также среднее значение для ЛЖ, в зависимости от ФК СН, представлены в таблице 3.

Рисунок. Оценка глобального продольного систолического стрейна левого желудочка с использованием speckle-tracking эхокардиографии



ПОКАЗАТЕЛИ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ФК СН	Показатели сократимости миокарда ЛЖ			
	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	ΔS , %
ФК I, n = 15	49,4 ± 2,4	31,8 ± 2,8	62,5 ± 6,2	31,6 ± 1,5
ФК II, n = 27	51,6 ± 1,5	30,9 ± 2,3	63,8 ± 5,1	32,8 ± 1,7
ФК III, n = 14	54,2 ± 1,5	33,1 ± 1,8	60,6 ± 2,8	31,2 ± 2,3
Контрольная группа, n = 15	49,9 ± 3,2	31,5 ± 2,3	64,3 ± 2,8	33,2 ± 2,6

Примечание: ФК — функциональный класс; СН — сердечная недостаточность; ЛЖ — левый желудочек; КДО — конечный диастолический объем, мл; КСО — конечный систолический объем, мл; ФВ — фракция выброса, %; ΔS — фракция укорочения, %.

ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФК СН	Показатели диастолической функции				
	E/A	e' lat	e' med	E/e	dtE
ФК I, n = 15	0,75 ± 0,4	0,09 ± 0,009	0,07 ± 0,007	7,39 ± 0,05	271 ± 59
ФК II, n = 27	0,85 ± 0,36	0,09 ± 0,008	0,072 ± 0,006	8,21 ± 0,06	284 ± 32
ФК III, n = 14	1,01 ± 0,25	0,08 ± 0,009	0,064 ± 0,006	9,1 ± 0,09	196 ± 75

Примечание: ФК — функциональный класс; СН — сердечная недостаточность; E/A — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения; e' lat — скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; e' med — скорость движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; E/e' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к средней скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана; dtE — время замедления раннего трансмитрального кровотока.

ЗНАЧЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОГО ПРОДОЛЬНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО СТРЕЙНА
ДЛЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Значения максимального продольного стрейна	Контрольная группа, n = 15	ФК СН		
		ФК I, n = 15	ФК II, n = 27	ФК III, n = 14
APLAX	-20,1 ± 1,9	-16,4 ± 2,8*	-15 ± 1,9*	-15,1 ± 3,2*
4СН	-21,2 ± 2,3	-16,9 ± 2,6*	-17,6 ± 3,1	-14,9 ± 2,5
2СН	-21,2 ± 2,6	-18,6 ± 3,1	-15,5 ± 2,3*	-16,0 ± 2,7*
Среднее значение для ЛЖ	-20,8 ± 2,4	-17,3 ± 2,3	-16,3 ± 1,9*	-15,9 ± 2,3*

Примечание: ФК — функциональный класс; СН — сердечная недостаточность; APLAX — апикальная позиция по длинной оси; 4СН — апикальная четырехкамерная позиция; 2СН — апикальная двухкамерная позиция; ЛЖ — левый желудочек; * — p ≤ 0,05.

При более детальном изучении показателей посегментарной деформации ЛЖ было установлено, что при сравнении со здоровыми лицами у больных ХСН-СФВ происходит снижение стрейна и стрейн рейта в базальном переднеперегородочном (-13,2 ± 3,24% и -0,75 ± 0,03 с⁻¹ против -17,1 ± 3,43% и 1,02 ± 0,12 с⁻¹ соответственно) и базальном переднебоковом (-14,16 ± 3,29% и -0,83 ± 0,12 с⁻¹ против -20 ± 2,4% и -1,27 ± 0,33 с⁻¹) сегментах (для всех сравнений p < 0,05). Показатели деформации по другим сегментам были в пределах нормы.

Обсуждение

В нашем исследовании мы провели оценку систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ХСН-СФВ с использованием методики speckle-tracking ЭХОКГ. Результаты работы свидетельствуют о том, что у лиц с СН различной выраженности (I–III ФК), у которых при оценке систолической функции ЛЖ в двухмерном режиме по методу Симпсона не выявлялось снижения показателей, характеризующих сократимость миокарда ЛЖ, в частности, ФВ, проведение speckle-tracking ЭХОКГ позволяет выявить снижение показателей дефор-

мации — глобального и посегментарного систолического стрейна и стрейн рейта.

По мере увеличения ФК СН отмечалось значимое снижение продольного систолического стрейна, при этом ФВ ЛЖ оставалась в пределах нормы. Эти результаты соответствуют данным Daniel A. Morris и соавторов (2012), которые отмечают, что снижение продольной систолической функции ЛЖ у больных ХСН-СФВ свидетельствует о нарушении глобальной сократительной функции миокарда ЛЖ [13].

Выявление снижения продольного систолического стрейна, вероятно, связано с тем, что, по мнению Pavlopoulos H. и соавторов (2008), Brucks S. и соавторов (2005) и Kasner M. и соавторов (2010), в патогенезе ХСН-СФВ ведущую роль играет нарушение продольной систолической функции ЛЖ [15–17]. Также можно предположить, что сохранению нормальной ФВ способствует некий компенсаторный механизм, в частности вращение ЛЖ, противодействующий продольной систолической дисфункции ЛЖ [18–20]. Об этом свидетельствуют исследования Morris D. A. и соавторов (2012), отмечающих, что показатели вращения ЛЖ у пациентов с ХСН-СФВ остаются в пределах нормы, таким образом поддерживая ФВ [13].

Полученные нами результаты соответствуют данным Sengelov M. G. и соавторов (2015), свидетельствующим о том, что по сравнению с другими стандартными ЭХОКГ-параметрами, глобальный и посегментарный систолический стрейн и стрейн рейт обладают более высокой информативностью в оценке функционального состояния миокарда и диагностики нарушений на ранних стадиях СН и у пациентов с ХСН-СФВ [12].

Выводы

1. Использование speckle-tracking ЭХОКГ в изучении деформации миокарда у больных ХСН-СФВ дает возможность количественной оценки локальной и глобальной сократимости ЛЖ, что позволяет выявить ранние нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ.

2. У пациентов с ХСН-СФВ выявлено значимое, по сравнению с группой здоровых лиц, снижение продольной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ. По мере увеличения ФК СН происходит более значимое снижение значений продольной деформации и скорости деформации в указанных сегментах.

3. У всех больных ХСН-СФВ имеется нарушение диастолической функции по типу нарушенной релаксации и по псевдонормальному типу.

4. Диастолическая дисфункция по типу нарушенной релаксации наблюдается преимущественно у пациентов с ХСН I–II ФК, диастолическая дисфункция по псевдонормальному выявлена только у пациентов с ХСН III ФК.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОСН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОСН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОСН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (4th review). Russian Heart Failure Journal. 2013;14(7):379–472. In Russian].

2. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Даниелян М. О. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4(1):26–30. [Belenkov YuN, Fomin IV, Mareev VYu, Ageev FT, Danielyan MO. The first results from the national epidemiological studies Epidemiological survey of HF. Russian Heart Failure Journal. 2003;4(1):26–30. In Russian].

3. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):4–7. [Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VYu, Belenkov YuN. Patients with chronic heart failure in Russia's outpatient practice: the contingent features, diagnosis and treatment: study EPOCH-O-CHF. Russian Heart Failure Journal. 2004;5(1):4–7. In Russian].

4. Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю., Бадин Ю. В., Галывич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА–О–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(1):112–115. [Ageev FT, Belenkov YuN, Fomin IV, Mareev VYu, Badin YuV, Galyavich AS et al. Prevalence rate of the chronic heart failure in the European part of the Russian Federation. Russian Heart Failure Journal. 2006;7(1):112–115. In Russian].

5. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164–171. [Mareev VYu, Danielyan MO, Belenkov YuN. On behalf of the working group of the EPOCH-O-CHF study. The comparative characteristic of patients with HF according to EF value based on the results of the EPOCH-O-CHF study. Russian Heart Failure Journal. 2006;7(4):164–171. In Russian].

6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1–39.

7. Алехин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар-М, 2012. 88 с. [Alekhin MN. Ultrasound methods of myocardium strain evaluation and their clinical significance. M.: Vindar-M, 2012. 88 p. In Russian].

8. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaccà V. Speckle-Tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med. 2011;30(1):71–83.

9. Хадзегова А. Б., Юшук Е. Н., Сеницына И. А., Шупенина Е. Ю., Хучинаева А. М., Надина Е. В. Новые возможности оценки функционального состояния сердца при артериальной

гипертензии. Журнал Sono Ace-Ultrasound. 2012;24:46–51. [Khadzegova AB, Yuschuk EN, Sinicina IA, Shupenina EYu, Khuchinaeva AM, Nadina EV. The new capabilities in assessment of the heart functional state in arterial hypertension. Journal Sono Ace-Ultrasound. 2012;24:46–51. In Russian].

10. Abduch MC, Alencar AM, Mathias Jr W, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403–412.

11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277–314.

12. Sengeløv MG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, Nochioka K et al. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC: Cardiovasc Imag.* 2015;8(12):1351–1359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.0.013>

13. Morris DA, Boldt L-H, Eichstädt H, Ozcelik C, Haverkamp W. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):610–620.

14. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007;116(6):637–647.

15. Kasner M, Gaub R, Sinning D, Westermann D, Steendijk P, Hoffmann W et al. Global strain rate imaging for the estimation of diastolic function in HFNEF compared with pressure-volume loop analysis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(9):743–751. doi:10.1093/ejchocard/jeq060

16. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Abnormal segmental relaxation patterns in hypertensive disease and symptomatic diastolic dysfunction detected by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):899–906. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.01.017>

17. Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2005;95(5):603–606.

18. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Gnanadevan M, Ahmed I, Frenneaux M. Left ventricular torsion and strain patterns in heart failure with normal ejection fraction are similar to age-related changes. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(6):793–800. <http://www.biomedsearch.com/nih/Left-ventricular-torsion-strain-patterns/19502618.html>

19. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2007;116(22):2580–2586. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.70677

20. Wang J. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29(10):1283–1289. doi:org/10.1093/eurheartj/ehn141

21. Wang J, Nagueh SF. Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2009;119(8):1146–1157. doi:org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.822676

Информация об авторах

Вдовенко Дарья Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Author information

Darya V. Vdovenko, MD, PhD Student, Department of Internal Diseases named after R. G. Mezhebovsky, Orenburg State Medical University;

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases named after R. G. Mezhebovsky, Orenburg State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.379-008.64

Эндотелиопротективный эффект лираглутида у больных сахарным диабетом 2-го типа

А. В. Симаненкова¹, М. Н. Макарова¹, М. И. Бутомо¹,
Т. Д. Власов^{1,2}, Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ 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

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

Контактная информация:

Симаненкова Анна Владимировна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)338–71–37.
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
02.01.18 и принята к печати 10.02.18.

Резюме

Актуальность. В основе хронических осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа лежит дисфункция эндотелия. Необходим поиск сахароснижающего лекарственного средства, которое обладало бы дополнительным защитным действием в отношении эндотелия. **Цель исследования** — изучение эндотелиопротективного действия лираглутида у больных СД 2-го типа и выявление его возможной взаимосвязи с улучшением контроля гликемии. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с СД 2-го типа с гликированным гемоглобином 7,5–9,0% на монотерапии метформином. В течение 3 месяцев производилась титрация дозы метформина. Пациенты, достигшие уровня гликированного гемоглобина менее 7,5%, были включены в группу 1 — у них монотерапия метформином продолжалась еще 6 месяцев. Пациенты, у которых через 3 месяца гликированный гемоглобин составил более 7,5%, были включены в группу 2, в которой к терапии метформином был добавлен лираглутид на последующие 6 месяцев. Исходно, через 3, 6 и 9 месяцев производилось определение эндотелийзависимой вазодилатации при помощи доплерографии микроциркуляторного русла предплечья с ионофорезом 0,3-процентного раствора ацетилхолина (АХ). **Результаты.** Исходно у пациентов группы 1 и 2 имело место нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (снижение амплитуды реакции на АХ, изменение формы кривой). При достижении эугликемии на фоне монотерапии метформином в группе 1 не наблюдалось улучшения показателей линейной скорости кровотока. Добавление к терапии лираглутида в группе 2 позволило достичь улучшения формы и амплитуды кривой ответа на АХ, данные изменения были более выражены через 6 месяцев комбинированной терапии. Амплитуда эндотелийзависимой вазодилатации достигла величины, характерной для здоровых лиц, через 9 месяцев от начала исследования. **Заключение.** Достижение эугликемии само по себе не имеет эндотелиопротективного эффекта. Лираглутид обладает самостоятельным эндотелиопротективным действием, не связанным с положительным влиянием препарата на углеводный обмен.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, эндотелийзависимая вазодилатация, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, лираглутид

Для цитирования: Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Бутомо М. И., Власов Т. Д., Шляхто Е. В. Эндотелиопротективный эффект лираглутида у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):81–92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-81-92

Endothelial protective effect of liraglutide in type 2 diabetes mellitus

A. V. Simanenkova¹, M. N. Makarova¹, M. I. Butomo¹,
T. D. Vlasov^{1,2}, E. V. Shlyakhto^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna V. Simanenkova,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: +7(812)338–71–37.
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Received 2 January 2018;
accepted 10 February 2018.

Abstract

Background. Endothelial dysfunction underlies the development of chronic complications in type 2 diabetes mellitus. Glucose-lowering drugs with additional protective effects on endothelium are required. **Objective.** To study endothelial protective action of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and to detect its relation with glycemic control. **Design and methods.** The study was held in patients with type 2 diabetes mellitus with glycosylated hemoglobin 7,5–9,0% who received metformin monotherapy. Metformin dose had been titrated for 3 months. Patients who reached glycosylated hemoglobin level less than 7,5% were included in the group 1 — they had received metformin monotherapy for next 6 months. Patients with glycosylated hemoglobin over 7,5% after 3 months formed the group 2, and they received liraglutide in addition to metformin for the following 6 months. At baseline, at 3, 6 and 9 months, endothelium-dependent vasodilation was evaluated by forearm microcirculation dopplerography with 0,3% acetylcholine solution iontophoresis. **Results.** At baseline, patients of groups 1 and 2 showed impaired endothelium-dependent vasodilation (decrease of the reaction to acetylcholine, curve form change). There was no significant change in the linear blood flow parameters in the group 1 when euglycemia was reached by metformin monotherapy. Additional administration of liraglutide in the group 2 led to the increase in the amplitude and favourable change of the curve form. These changes were more prominent after 6 months of combined therapy. Endothelium-dependent vasodilation amplitude reached values observed in healthy subjects after 9 months from the study beginning. **Conclusions.** The improvement of glycemia control (euglycemia) does not have endothelial protective properties on its own. Liraglutide has its own endothelial protective action independent of glycemia control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide

For citation: Simanenkova AV, Makarova MN, Butomo MI, Vlasov TD, Shlyakhto EV. Endothelial protective effect of liraglutide in type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):81–92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-81-92

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа в настоящее время остается одной из ведущих проблем здравоохранения. По данным Атласа Международной диабетической федерации (IDF) 2017 года, в мире насчитывается до 425 миллионов больных СД. IDF прогнозирует, что к 2045 году число больных СД

составит 629 миллионов. На 2017 год в Российской Федерации насчитывается более 8 миллионов больных СД [1].

Особую проблему представляют собой хронические осложнения СД, такие как нейропатия, ретинопатия, нефропатия, хроническое нарушение мозгового кровообращения. Известно, что в основе всех

перечисленных осложнений СД лежит дисфункция эндотелия. Коррекция эндотелиальной дисфункции у этой когорты больных могла бы стать эффективным способом первичной и вторичной профилактики данных состояний.

Это диктует необходимость поиска сахароснижающего лекарственного средства, которое бы обладало, наряду с основными гипогликемизирующими свойствами, дополнительным эндотелиопротективным действием.

В последние годы высокую эффективность в терапии СД 2-го типа показали препараты из класса инкретиномиметиков, или агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

В настоящее время появляются данные о возможном эндотелиопротективном эффекте данного класса лекарственных средств.

Применение агониста рецептора ГПП-1 лираглутида в культуре эндотелиоцитов в условиях оксидативного стресса и дислипидемии приводит к усилению фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы, аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФ-активируемая протеинкиназа, АМРК) и нарастанию высвобождения NO, являющегося одним из ключевых вазодилататоров [2]. Кроме того, при гипергликемии лираглутид уменьшает гиперпродукцию ингибитора активатора плазминогена-1, а также мРНК молекулы межклеточной адгезии-1 и молекулы сосудистой клеточной адгезии-1, равно как и экспрессию самих указанных белков, что свидетельствует в пользу наличия у препарата эндотелиопротективного действия [3].

В то же время клинические данные о защитном действии агонистов рецептора ГПП-1 в отношении эндотелия крайне противоречивы.

Было показано, что однократное препрандиальное введение эксенатида больным с нарушением толерантности к глюкозе и впервые выявленным СД 2-го типа улучшает эндотелиальную функцию на фоне приема пищи с высоким содержанием жиров или при выполнении перорального глюкозотолерантного теста по сравнению с плацебо [4]. Аналогично, у больных с анамнезом СД 2-го типа более 5 лет лечение эксенатидом вызывает снижение гликемии натощак, массы тела, уровня артериального давления и общего холестерина, также по сравнению с плацебо. На фоне терапии эксенатидом наблюдается нарастание индекса реактивной гиперемии после двух последовательных приемов пищи [5].

Кроме того, агонист рецептора ГПП-1 эксенатид улучшает потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных СД 2-го типа по сравнению с глимепиридом [6].

Имеются данные о том, что применение лираглутида вызывает снижение артериального давления, улучшает показатели липидного спектра, а также положительно влияет на показатели потокзависимой вазодилатации по сравнению с терапией ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [7].

В то же время в другом исследовании терапия эксенатидом в течение 3 месяцев не улучшала реактивности сосудов, определенной при помощи плетизмографии, по сравнению с метформином, у пациентов, страдающих ожирением и нарушением толерантности к глюкозе [8].

Аналогично, в исследовании, проведенном у больных СД 2-го типа, лираглутид не улучшал кровоток в области предплечья, определение которого производилось при помощи венозной окклюзионной плетизмографии на фоне введения ацетилхолина (АХ) или нитропруссид натрия, по сравнению с плацебо и глимепиридом [9].

Возможно, столь противоречивые данные относительно эндотелиопротективного эффекта агонистов рецептора ГПП-1 связаны с большими различиями в дизайне исследования, в длительности анамнеза СД у исследуемых больных, а также со значительными расхождениями в терапии в группах сравнения: плацебо, ингибиторы ДПП-4, имеющие схожие эффекты с агонистами рецептора ГПП-1, препараты сульфонилмочевины или инсулинотерапия — лекарственные средства, способные вызвать гипогликемию, в том числе нераспознанную, что само по себе может негативно сказываться на эндотелиальной функции.

В то же время доказательство наличия у агонистов рецептора ГПП-1 самостоятельного эндотелиопротективного эффекта, не связанного с влиянием на углеводный обмен, может позволить использовать данную группу препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики хронических осложнений СД 2-го типа.

Предметом нашего исследования стал препарат лираглутид, так как он на 97% гомологичен эндогенному ГПП-1.

Существует множество способов оценки функции эндотелия у человека, однако универсального общепринятого метода на настоящий момент нет. Допплерография сосудов микроциркуляторного русла с проведением различных функциональных проб является общедоступным и неинвазивным способом исследования эндотелиальной функции, позволяющим, кроме того, выявлять самые ранние изменения реактивности сосудов и отслеживать их динамику.

Целью нашего исследования стало изучение эндотелиопротективного действия лираглутида у больных СД 2-го типа и выявление его возможной взаимосвязи с улучшением контроля гликемии.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения

В исследование были включены мужчины и женщины от 40 до 75 лет с СД 2-го типа ($n = 64$). У всех больных имел место неудовлетворительный контроль гликемии (гликированный гемоглобин (HbA1 C) от 7,5 до 9,0%) на фоне монотерапии метформином. Исследование проводилось у больных, получавших на момент включения до 2000 мг метформина в сутки, с тем, чтобы была возможна титрация дозы препарата в дальнейшем.

Все пациенты получали фиксированную эффективную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию в течение не менее 3 месяцев до начала данного проекта. Спектр возможных антигипертензивных препаратов был ограничен следующими группами: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики. Гиполипидемическая терапия была представлена группой статинов. Такое ограничение сопутствующей терапии было обусловлено стремлением максимально лимитировать возможные лекарственные влияния на функцию эндотелия.

В исследование не были включены пациенты с какими-либо сопутствующими патологиями, кроме гипертонической болезни и дислипидемии. В частности, критериями исключения являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС); нарушения ритма и проводимости, требующие медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; тяжелые хронические осложнения СД; тяжелые нарушения функции печени и почек. Производилось активное исключение ИБС, в том числе безболевого ишемии миокарда, частой среди больных СД 2-го типа. С этой целью выполнялся тредмил-тест. При верификации ИБС таким пациентам назначалась необходимая терапия, включая в общем случае бета-блокаторы, дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, но эта когорта не была включена в дальнейшее исследование.

Дизайн исследования

На момент включения в исследование все пациенты представляли собой общую группу.

В течение 3 месяцев у всех больных проводилась титрация дозы метформина, либо до достиже-

ния удовлетворительного контроля гликемии, либо до максимальной дозы 3000 мг/сут.

Через 3 месяца на повторном визите производилось определение HbA1 C. Пациенты, достигшие показателя HbA1 C менее 7,5%, были включены в группу 1 — у них монотерапия метформином была продолжена еще 6 месяцев. Больные, у которых через 3 месяца концентрация HbA1 C превышала 7,5%, составили группу 2; у них к терапии метформином был добавлен лираглутид (Виктоза, Ново Нордиск, Дания) на последующие 6 месяцев. Через 6 и 9 месяцев от начала проекта производилось повторное определение HbA1 C.

Первоначальная доза лираглутида в группе 2 составляла 0,6 мг/сут. Через 7 дней от момента инициации терапии доза была увеличена до 1,2 мг/сут (при удовлетворительной переносимости).

При недостижении эугликемии на фоне применения лираглутида в дозе 1,2 мг/сут производилось увеличение дозы препарата до 1,8 мг/сут.

В течение всего времени наблюдения при выявлении нежелательных явлений на фоне введения лираглутида, таких как тошнота, рвота, боли в животе, выполнялся биохимический анализ крови с определением уровня трансаминаз и амилазы.

Исходно, а также через 3, 6 и 9 месяцев от начала проекта, помимо определения HbA1 C, выполнялась оценка эндотелийзависимой вазодилатации. Выполнялась доплерографическая оценка линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья при помощи прибора Минимакс-Допплер-К модель НБ, Россия.

Производилось исследование исходной скорости кровотока, затем выполнялся ионофорез 0,3% раствора АХ с помощью прибора «ПоТок» (Каскад-ФТО, Россия). Сила тока составляла 0,9 мА, время экспозиции — 1 минута. После выполнения ионофореза АХ в течение 8 минут ежеминутно определялась линейная скорость кровотока.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica-10 (Statsoft, США).

В результате проверки распределения на нормальность с применением критерия Шапиро–Уилка было выявлено, что в ряде измерений распределение не соответствует нормальному, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики.

Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Крускала–Уоллеса, затем анализ между двумя

группами осуществлялся с применением критерия Манна–Уитни для независимых выборок, с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна).

Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate (FDR).

Все показатели представлены в виде «медиана (25%; 75%)». Значения p менее 0,05 рассматривались как значимые.

Соблюдение этических требований

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В исследование были включены 64 пациента с СД 2-го типа, 27 мужчин и 37 женщин. 12 больных не явились на повторный визит и прекратили участие в исследовании, в связи с чем дальнейший анализ осуществлялся у 52 пациентов.

Пациенты будущих групп 1 и 2 не различались по наличию отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, по характеру сопутствующей терапии, по факту курения. При этом наблюдалось значимое различие по полу: число лиц женского пола в будущей группе 2 было больше, и по наличию отягощенной наследственности по СД: число лиц с отягощенной наследственностью в группе 2 было больше (табл. 1).

Пациенты будущих групп 1 и 2 не различались по возрасту и длительности анамнеза гипертонической болезни. В то же время длительность анамнеза СД была существенно больше у пациентов группы 2 (табл. 2). В исследование были включены больные с впервые выявленным СД 2-го типа ($n = 7$). Все эти пациенты достигли через 3 месяца удовлетворительного контроля на монотерапии

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (КАЧЕСТВЕННЫЕ) ПАЦИЕНТОВ БУДУЩИХ ГРУПП 1 И 2

Показатель	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Значимость различий (p)
Пол			0,044
Мужской	14 (50%)	5 (20,8%)	
Женский	14 (50%)	19 (79,2%)	
Наследственность по ССЗ			0,391
Отягощена	16 (57,1%)	17 (70,8%)	
Не отягощена	12 (42,9%)	7 (29,2%)	
Наследственность по СД			0,021
Отягощена	6 (21,4%)	13 (54,2%)	
Не отягощена	22 (78,6%)	11 (45,8%)	
Курение			1,000
Да	6 (21,4%)	6 (25,0%)	
Нет	22 (78,6%)	18 (75,0%)	
Сопутствующая терапия			
ИАПФ	14 (50,0%)	10 (41,7%)	0,762
Сартаны	7 (25,0%)	8 (33,3%)	0,532
Диуретики	9 (32,1%)	11 (45,8%)	0,363
Блокаторы кальциевых каналов	12 (42,9%)	9 (37,5%)	0,771
Статины	12 (42,9%)	12 (50%)	0,556

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ)
ПАЦИЕНТОВ БУДУЩИХ ГРУПП 1 И 2**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значимость различий (p)
Возраст, годы	56,0 (49,25; 66,0)	57,0 (54,75; 63,25)	0,430
Длительность анамнеза СД, годы	1,75 (0,0; 5,25)	10,0 (8,0; 15,0)	< 0,001
Длительность анамнеза ГБ, годы	10,0 (2,0; 20,75)	10,0 (2,0; 26,0)	0,819

Примечание: СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь.

Таблица 3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ БУДУЩИХ ГРУПП 1 И 2

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значимость различий (p)
Гликированный гемоглобин, %	8,4 (7,5; 9,0)	7,8 (7,54; 8,7)	0,471
Масса тела, кг	84,0 (85,0; 104,5)	87,0 (74,0; 102,0)	0,527

Таблица 4

**АМПЛИТУДА ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА
ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИОНОФОРЕЗА АЦЕТИЛХОЛИНА**

Период	Наименование	A
Исходно	Группа 1	125,4 (110,2; 151,94)
	Группа 2	122,93 (100,0; 143,15)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,59
3 месяца	Группа 1	127,77 (100,0; 199,67)
	Группа 2	136,33 (112,87; 166,54)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,9
6 месяцев	Группа 1	127,5 (109,3; 136,4)
	Группа 2	189,9 (154,29; 217,68)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,0001
9 месяцев	Группа 1	150,07 (113,27; 304,23)
	Группа 2	253,09 (166,2; 309,93)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,39

Примечание: A — амплитуда реакции на ацетилхолин (медиана (25%; 75%)).

метформин и вошли в группу 1. При этом важно отметить, что различий в исходном уровне HbA1C между описываемыми группами не было. Различий в исходной массе тела между группами 1 и 2 также не было (табл. 3).

Через 3 месяца титрации дозы метформина 28 пациентов (53,8%) достигли уровня HbA1C менее 7,5% (6,75 (6,3; 7,2)%) и составили группу 1; данная группа продолжила получать монотерапию метформин.

У 24 человек через 3 месяца наблюдения HbA1C превышал уровень 7,5% : 8,2 (7,68; 8,68)%. Они были включены в группу 2, и к терапии метформин был добавлен лираглутид, первоначально в дозе 0,6 мг/сут с последующей титрацией дозы, как описано выше. Различия в уровне HbA1C между группами 1 и 2 через 3 месяца статистически значимы (p < 0,0001).

Через 6 месяцев от начала проекта у пациентов группы 1 сохранялся удовлетворительный

контроль гликемии, HbA1C составлял 6,89 (6,45; 7,5)%.

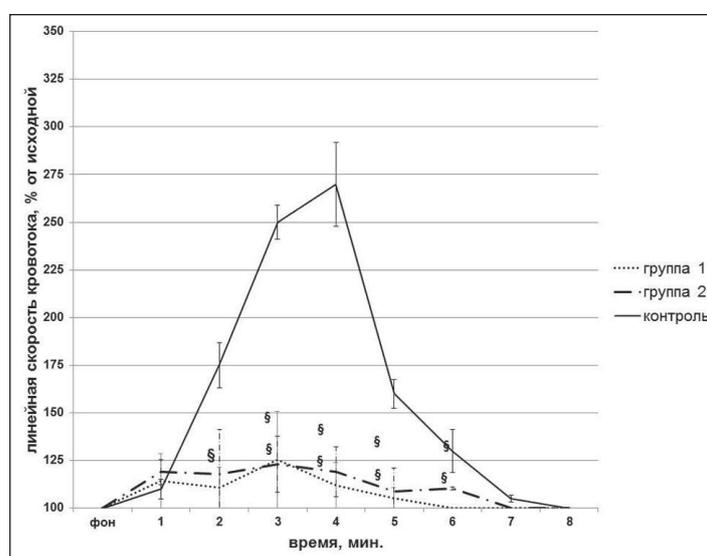
В группе 2 через 6 месяцев от начала исследования, на фоне добавления к терапии лираглутида, в целом наблюдалось некоторое улучшение гликемического профиля. Так, уровень гликированного гемоглобина в группе 2 через 6 месяцев составил 7,6 (7,2; 8,3)%. При этом у пациентов группы 2 через 6 месяцев отмечена более высокая концентрация HbA1C (7,6 (7,2; 8,3)%), чем у пациентов группы 1 (6,89 (6,45; 7,5)%, $p = 0,001$).

У 18 пациентов группы 2 через 6 месяцев достигнуты целевые показатели гликемии (уровень

HbA1C менее 7,5–7,2 (6,88; 7,43)%). У 5 больных наблюдалась положительная динамика в отношении контроля гликемии (снижение концентрации HbA1C на 0,5% и более за прошедшие 3 месяца). У этих пациентов процент HbA1C составил 7,9 (7,65; 8,4)%. У 1 пациентки наблюдалась отрицательная динамика: произошло нарастание уровня HbA1C с 7,4 до 8,4%. Больная прекратила дальнейшее участие в исследовании.

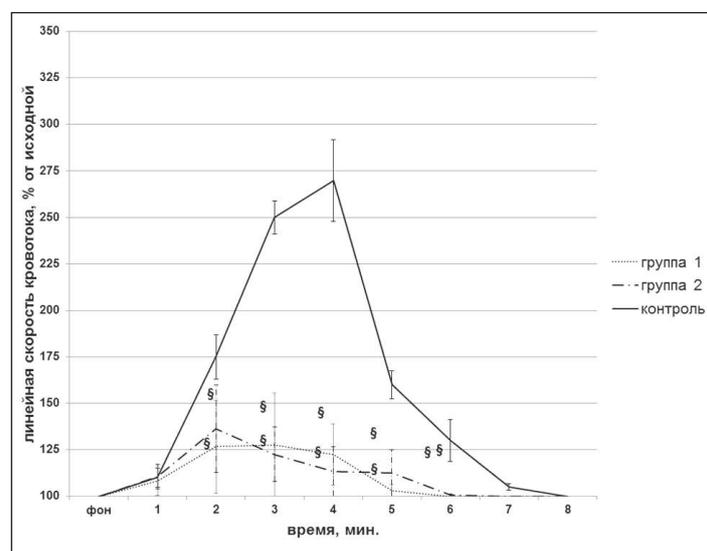
Через 9 месяцев наблюдения в группе 1 в целом сохранялся удовлетворительный контроль гликемии, и уровень HbA1C составлял 6,95 (6,5; 7,75)%. При этом у 25 пациентов HbA1C по-прежнему

Рисунок 1. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (исходно)



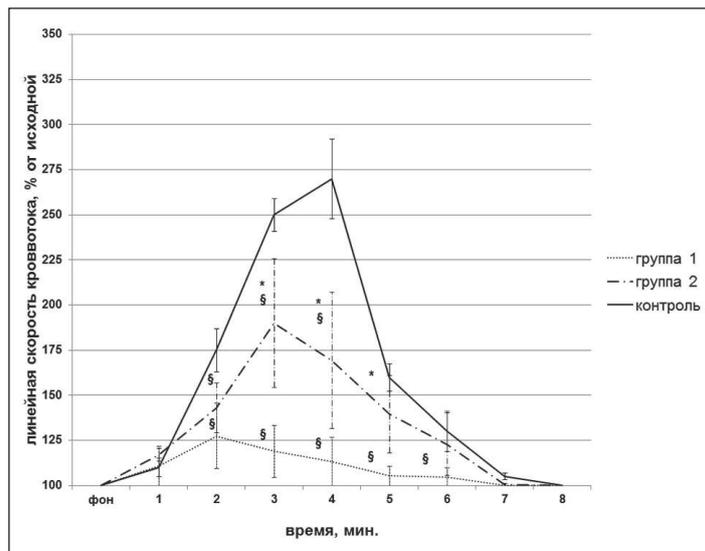
Примечание: медиана (25%; 75%); § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рисунок 2. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (3 месяца)



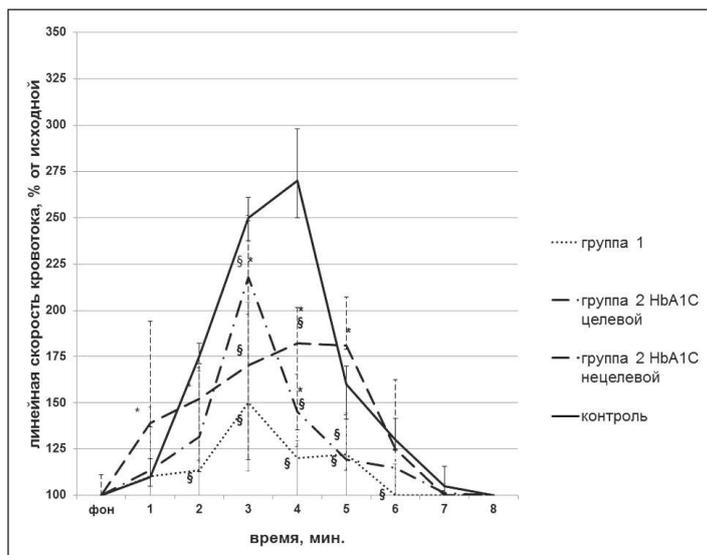
Примечание: медиана (25%; 75%); § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рисунок 3. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (6 месяцев)



Примечание: медиана (25%; 75%); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рисунок 4. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (6 месяцев), различия между подгруппами



Примечание: медиана (25%; 75%); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

не превышал установленного целевого уровня менее 7,5% : 6,7 (6,2; 7,0)%. У 3 пациентов в группе 1 наблюдалось ухудшение гликемического профиля, что отражалось в нарастании концентрации HbA1C с 7,5 (6,3; 7,5)% до 8,2 (7,6; 8,7)%.

Через 9 месяцев в группе 2 в целом не наблюдалось значимого изменения концентрации HbA1C (7,7 (7,2; 8,2)%), по сравнению с таковой через 6 месяцев наблюдения (7,6 (7,2; 8,3)%, $p = 0,646$).

При этом у 18 человек имела место положительная динамика на фоне комбинированной терапии метформином и лираглутидом, уровень HbA1C составил 7,35 (6,43; 7,75)% при уровне 7,5 (6,95; 8,3)% через 6 месяцев ($p = 0,080$).

У 5 пациентов наблюдалась отрицательная динамика. У них концентрация HbA1C через 9 месяцев составляла 8,1 (7,75; 8,6)%, при уровне 7,5 (7,15; 7,8)% через 6 месяцев ($p = 0,042$).

Исходно как у пациентов группы 1, так и у пациентов группы 2 имело место нарушение ответа на АХ по сравнению со здоровыми людьми, что отражалось в уменьшении амплитуды реакции и укорочении времени реакции (рис. 1). Значения амплитуды ответа на АХ представлены в таблице 4.

Через 3 месяца монотерапии метформином в группе 1 на фоне достижения удовлетворительного контроля гликемии не наблюдалось значимой динамики показателей эндотелийзависимой вазоди-

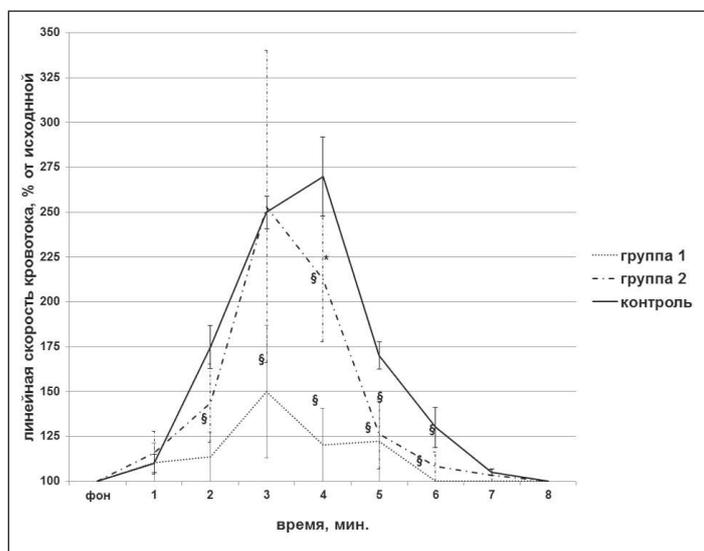
латации. В группе 2 сохранялся неудовлетворительный контроль гликемии, что сопровождалось сохранением нарушенного ответа на АХ. Ни на одной из минут измерения не было установлено значимых различий в линейной скорости кровотока между группами 1 и 2, $p > 0,05$ (рис. 2).

Через 6 месяцев в группе 1 зарегистрирован стойко удовлетворительный контроль гликемии, что, однако, не сопровождалось улучшением показателей эндотелийзависимой вазодилатации. При этом в группе 2, на фоне добавления к терапии лираглутида, наблюдалось улучшение ответа на АХ. Так, линейная скорость кровотока была

выше в группе 2 на 3-й ($p = 0,0003$), 4-й ($p = 0,001$) и 5-й ($p = 0,019$) минутах измерения, по сравнению с группой 1 (рис. 3). Важно отметить, что улучшение показателей эндотелийзависимой вазодилатации имело место как у больных группы 2, достигших эугликемии, так и у тех пациентов, у которых наблюдалась лишь положительная динамика в отношении углеводного обмена (рис. 4).

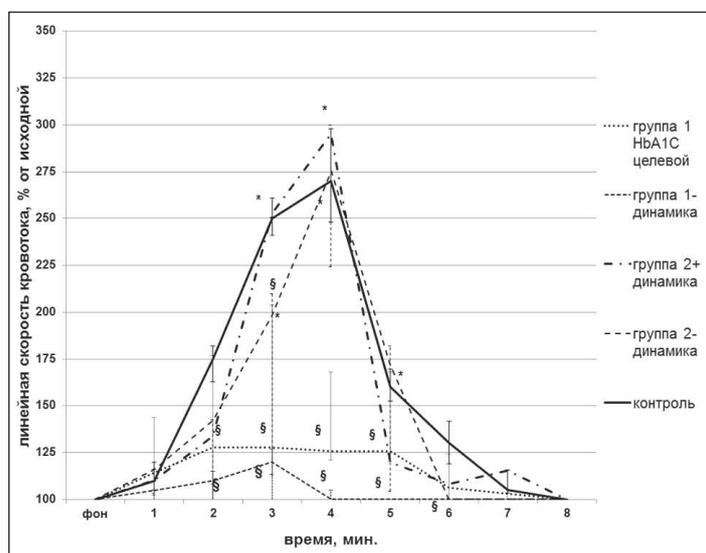
Через 9 месяцев в группе 1 в целом не наблюдалось значимой динамики показателей линейной скорости кровотока. При этом амплитуда и форма реакции на АХ не соответствовали норме как у больных со стойкой эугликемией в течение всего

Рисунок 5. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (9 месяцев)



Примечание: медиана (25%; 75%); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рисунок 6. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (9 месяцев), различия между подгруппами



Примечание: медиана (25%; 75%); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

периода наблюдения, так и у тех пациентов, у которых выявлено ухудшение гликемического профиля (рис. 5, 6).

У пациентов группы 2, получавших комбинированную терапию метформином и лираглутидом, параметры эндотелийзависимой вазодилатации продолжали улучшаться, и амплитуда ответа на АХ практически достигла таковой, характерной для здоровых людей. Амплитуда реакции у пациентов группы 2 не отличалась от амплитуды здоровых субъектов (рис. 5). Улучшение формы кривой эндотелийзависимой вазодилатации наблюдалось как у пациентов с положительной динамикой в отношении углеводного обмена, так и у больных с ухудшением гликемического профиля на фоне комбинированной терапии метформином и лираглутидом (рис. 6).

Обсуждение

В результате проведенного исследования мы подтвердили, что у пациентов с СД 2-го типа на фоне неудовлетворительного контроля гликемии имеет место нарушение вазомоторной функции эндотелия, что проявляется ухудшением АХ-индуцированной эндотелийзависимой вазодилатации. Учитывая отсутствие значимых различий в форме и амплитуде ответа на АХ между будущими группами 1 и 2 исходно, мы предполагаем, что такие факторы, как длительность анамнеза СД, пол, наличие отягощенной наследственности по СД (различавшиеся между группами 1 и 2), не играют ключевой роли в темпах и интенсивности развития нарушений эндотелийзависимой вазодилатации.

Достижение удовлетворительного гликемического профиля само по себе не приводит к значимому улучшению вазомоторной функции эндотелия. Кроме того, длительность сохранения эугликемии также не оказывает положительного влияния на состояние эндотелия. Так, мы продемонстрировали, что улучшение контроля гликемии в группе 1 на фоне монотерапии метформином не привело к улучшению эндотелийзависимой вазодилатации.

Кроме того, мы предполагаем, что метформин не обладает самостоятельным защитным действием в отношении эндотелия, так как ни у пациентов с удовлетворительным гликемическим профилем, ни у больных с нарушенным углеводным обменом на монотерапии метформином не отмечено значимого улучшения показателей функции эндотелия.

В то же время добавление к терапии метформином агониста рецептора ГПП-1 лираглутида оказало положительное влияние на вазомоторную функцию эндотелия, и данный эффект был тем более выра-

жен, чем длительнее пациенты получали указанную терапию. Более того, описанный эффект наблюдался не только у тех пациентов, которые достигли эугликемии на фоне комбинированной терапии, но даже у тех, у кого зарегистрировано ухудшение контроля гликемии при использовании лираглутида в комбинации с метформином.

Следовательно, мы предполагаем, что лираглутид обладает самостоятельным протективным эффектом в отношении функции сосудистого эндотелия, и это действие не обусловлено влиянием препарата на углеводный обмен. Описываемый нами эффект реализуется более полно при большей продолжительности лечения. Так, через 3 месяца комбинированной терапии метформином и лираглутидом имело место улучшение показателей ответа на АХ, и амплитуда ответа достигла величины, характерной для здоровых лиц, через 6 месяцев комбинированной терапии.

Полученные нами сведения согласуются с рядом работ, описывающих эндотелиопротективный эффект агонистов рецептора ГПП-1.

Так, Li N. с коллегами (2016) производили инкубацию эндотелиоцитов пупочной вены с пальмитиновой кислотой в течение 16 часов. Далее следовало применение лираглутида в течение 30 минут. Авторы показали, что в присутствии пальмитиновой кислоты в эндотелиоцитах пупочной вены нарастает содержание интерлейкина-6, что нивелируется применением лираглутида. Кроме того, введение лираглутида приводит к усилению фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы и нарастанию высвобождения NO [2].

Лептин, являясь фактором защиты эндотелия, повышает фосфорилирование NO-синтазы, однако данный эффект значительно ослабляется в присутствии пальмитиновой кислоты. Применение лираглутида восстанавливает способность лептина усиливать фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, авторы показали, что агонист рецептора ГПП-1 обладает эндотелиопротективными свойствами, уменьшая воспалительный ответ в эндотелии и снижая лептинорезистентность [2].

В исследовании *in vitro* инкретиномиметик эксенатид усиливает фосфорилирование АМРК и эндотелиальной NO-синтазы, повышая таким образом активность последней, что приводит к увеличению образования оксида азота. В исследованиях *in vivo* эксенатид и ГПП-1 усиливают вазодилатацию в изолированных подкожных артериолах. Описанные эффекты опосредуются активацией АМРК-пути, активацией эндотелиальной NO-синтазы и уменьшаются под воздействием блокады АМРК [4].

В работе Nomoto H. (2015) пациенты с СД 2-го типа с гликированным гемоглобином $8,6 \pm 0,8\%$ на фоне терапии метформином и/или препаратами сульфонилмочевины в результате рандомизации были распределены на 2 группы: у части к терапии был добавлен агонист рецептора ГПП-1 лираглутид, у части — инсулин гларгин на 14 недель. Авторы показали, что добавление к терапии инсулина длительного действия приводит к ухудшению потокзависимой вазодилатации, по сравнению с терапией лираглутидом, однако различия не достигли статистической значимости. При этом уровень активных форм кислорода, а также ряда маркеров сердечно-сосудистого риска был ниже в группе лираглутида [10].

Как указывалось ранее, в нашем исследовании метформин не продемонстрировал защитных эффектов в отношении эндотелия. Несмотря на это, нельзя исключить взаимного потенцирования действия метформина и лираглутида в составе комбинированной терапии.

Подтверждения данной гипотезы имеются в работах ряда ученых.

В исследовании Forst T. с соавторами (2012) были включены пациенты 30–65 лет с СД 2-го типа с удовлетворительным контролем гликемии (гликированный гемоглобин менее 7,0%) на фоне приема стабильной дозы метформина. Часть больных продолжала получать метформин в качестве монотерапии, у части к лечению был добавлен лираглутид 1,2 мг/сут на 6 недель и 1,8 мг/сут на последующие 6 недель. На фоне терапии лираглутидом наблюдалось дополнительное снижение гликированного гемоглобина (с 6,3 до 5,8%). Кроме того, назначение лираглутида привело к уменьшению уровня асимметричного диметиларгинина, E-селектина и ингибитора активатора плазминогена-1, а также интактного проинсулина. При этом отсутствовали изменения в уровне высокочувствительного C-реактивного белка, сосудистых молекул клеточной адгезии, а также в параметрах сосудистой жесткости. Таким образом, авторы показали, что у пациентов с СД 2-го типа с удовлетворительным гликемическим профилем на фоне монотерапии метформином добавление лираглутида улучшает ряд маркеров сердечно-сосудистого риска [11].

В исследовании Ke J. с соавторами (2017) эндотелиоциты пупочной вены человека подвергались воздействию пальмитиновой кислоты с целью индукции эндотелиальной дисфункции, затем осуществлялась их инкубация с метформином, лираглутидом или их комбинацией. Параллельно мыши ApoE^{-/-}, находившиеся на диете с повышенным содержанием жира, были разделены на 4 группы:

контроль (без терапии), терапия метформином, лираглутидом и их комбинацией. Как на культуре клеток, так и в эксперименте на животных было показано, что комбинация метформина и лираглутида оказывается более эффективной в отношении влияния на эндотелий, чем монотерапия каждым из исследуемых препаратов. Применение метформина повышало экспрессию рецептора ГПП-1 и фосфорилирование протеинкиназы A. В то же время ингибирование протеинкиназы A, но не блокада рецептора ГПП-1, приводило к нивелированию протективного эффекта метформина в отношении эндотелия. Более того, ингибитор АМПК ослаблял вызванное метформином усиление экспрессии рецептора ГПП-1 и фосфорилирование протеинкиназы A. Авторы предполагают, что совместное применение метформина и лираглутида обладает синергическим эффектом в отношении коррекции дисфункции эндотелия. Метформин усиливает экспрессию рецептора ГПП-1 и сигнальный ответ, опосредованный протеинкиназа-A-АМПК-зависимым путем, что может лежать в основе описанного синергизма с лираглутидом [12].

Заключение

Таким образом, мы показали, что улучшение контроля гликемии не обладает самостоятельным эндотелиопротективным действием. Большая продолжительность эугликемии не оказывает положительного влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию.

Добавление лираглутида к терапии метформином у больных, не достигших удовлетворительного гликемического профиля на монотерапии метформином, оказывает самостоятельный защитный эффект в отношении вазомоторной функции эндотелия, не связанный с положительным влиянием на гликемический профиль. Данное действие тем более выражено, чем больше продолжительность терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. IDF Diabetes Atlas. 8th edition. 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
2. Li N, Zhao Y, Yue Y, Chen L, Yao Z, Niu W. Liraglutide ameliorates palmitate-induced endothelial dysfunction through activating AMPK and reversing leptin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478(1):46–52. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.095
3. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of

plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol.* 2009;201(1):59–66. doi:10.1677/JOE-08-0468

4. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, Schwenke DC, Reaven PD. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1028–30. doi:10.2337/dc09-1961

5. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Raravikar K, Liu J et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes.* 2015;64(7):2624–35. doi:10.2337/db14-0976

6. Irace C, De Luca S, Shehaj E, Carallo C, Loprete A, Scavelli F et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: results from an observational research. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10 (1): 72–7. doi:10.1177/1479164112449562

7. Suzuki K, Tanaka S, Aoki C, Kato K, Jojima T, Aso Y. Greater efficacy and improved endothelial dysfunction in untreated type 2 diabetes with liraglutide versus sitagliptin. *Dokkyo J Med Sci.* 2014;41(3):211–220.

8. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM, Katz H, Bank AJ. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with prediabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:64. doi:10.1186/1475-2840-11-64

9. Nandy D, Johnson C, Basu R, Joyner M, Brett J, Svendsen CB et al. The effect of liraglutide on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(6):419–30. doi:10.1177/1479164114547358

10. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K, Tsutsui H, Miyoshi A et al. A comparison of the effects of the GLP-1 analogue liraglutide and insulin glargine on endothelial function and metabolic parameters: a Randomized, Controlled Trial Sapporo Athero-Incretin Study 2 (SAIS2). *PLoS One.* 2015;10(8): e0135854. doi:10.1371/journal.pone.0135854

11. Forst T, Michelson G, Ratter F, Weber MM, Anders S, Mitry M et al. Addition of liraglutide in patients with type 2 diabetes well controlled on metformin monotherapy improves several markers of vascular function. *Diabet Med.* 2012;29 (9):1115–8. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03589.x

12. Ke J, Liu Y, Yang J, Lu R, Tian Q, Hou W et al. Synergistic effects of metformin with liraglutide against endothelial dysfunction through GLP-1 receptor and PKA signalling pathway. *Sci Rep.* 2017;7:41085. doi:10.1038/srep41085

Информация об авторах

Симаненкова Анна Владимировна — аспирант, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Макарова Марианна Николаевна — клинический ординатор по специальности «Эндокринология» кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Бутомо Мария Игоревна — заведующая отделением функциональной диагностики клиники научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний клиники научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и мета-

болизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Anna V. Simanenkova, MD, PhD, Student, Assistant, Faculty Therapy Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Marianna N. Makarova, MD, Resident in Endocrinology, Faculty Therapy Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Maria I. Butomo, MD, PhD, Head, Department of Functional Diagnostics, Research Institute of Cardiovascular Diseases Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher, Laboratory of Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Faculty Therapy Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, General Director, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 575.174.015.3:616.12-008.313.2:616-008.9

Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом

И Ма¹, В. А. Ионин^{1,2}, Е. Л. Заславская¹,
А. С. Улитина^{1,3}, А. А. Пантелеева^{1,3}, О. Д. Беляева^{1,2},
С. Н. Пчелина^{1,3}, Е. И. Баранова^{1,2}

¹ 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

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)338–66–46.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию
02.02.18 и принята к печати 16.02.18.

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром (МС) увеличивает риск развития фибрилляции предсердий (ФП). Вероятность возникновения данного нарушения ритма увеличивается при наличии фиброза и ремоделирования предсердий. Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1) — индуктор фиброза миокарда, повышение экспрессии которого приводит к развитию фиброза преимущественно в предсердиях. **Цель исследования** — изучить распределение CC, CG и GG генотипов G/C+915 полиморфизма гена *TGFβ1* у пациентов с МС в сочетании с ФП. **Материалы и методы.** Обследовано 426 человек в возрасте от 30 до 65 лет, из которых 222 пациента с МС, в том числе 115 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Группу контроля составили 209 практически здоровых обследованных без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови. Аллельные варианты выявляли путем полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом с использованием эндонуклеазы BglI. **Результаты.** Носительство генотипа GG (+915) гена *TGFβ1* в группе пациентов с МС в сочетании с ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без данной аритмии (97,4 и 87,9% соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$) и чаще, чем в контроле (97,4 и 86,6% соответственно; $\chi^2 = 8,77$, $p = 0,003$). Группа пациентов с МС без ФП по частоте генотипа GG не отличалась от контроля (87,9 и 86,6% соответственно; $\chi^2 = 0,10$, $p = 0,755$). Носительство GG генотипа повышало вероятность ФП у пациентов с МС (отношение шансов (ОШ): 5,28, 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ): 1,46–19,18, $p = 0,012$). Носительство генотипа GC (+915) гена *TGFβ1* в контрольной группе встречалось чаще, чем у пациентов в группе МС в сочетании с ФП (12,4 и 2,6% соответственно; $\chi^2 = 7,63$, $p = 0,006$). Частота генотипа GC была ниже в группе пациентов с МС и ФП по сравнению с группой МС без ФП (2,6 и 12,1% соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$). Носительство аллеля C (генотипы

СС+GC) ассоциировано со снижением риска ФП у пациентов с МС (ОШ = 0,19, 95 % ДИ 0,05–0,70, $p = 0,001$). **Выводы.** В исследовании впервые установлена ассоциация GG генотипа C/G+915 гена *TGFBI* с вероятностью ФП у пациентов с МС. Выявлена отрицательная ассоциация аллеля С, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915) гена *TGFBI*, с риском ФП у лиц с МС. Носительство аллеля С (генотипы СС и СG) ассоциировано со снижением риска ФП в группе пациентов с МС в 5,3 раза.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, трансформирующий фактор роста бета 1, полиморфизм G/C+915 гена *TGFBI*

Для цитирования: Ма И, Ионин В. А., Заславская Е. Л., Улитина А. С., Пантелеева А. А., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Баранова Е. И. Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):93–100. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-93-100

Polymorphic variants of G/C+915 transforming growth factor beta 1 and atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

Yi Ma¹, V. A. Ionin^{1,2}, E. L. Zaslavskaya¹,
A. S. Ulitina^{1,3}, A. Panteleeva^{1,3}, O. D. Belyaeva^{1,2},
S. N. Pchelina^{1,3}, E. I. Baranova^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

³ B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia

Corresponding author:

Ionin A. Valery,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: +7(812)338–66–46.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 3 February 2018;
accepted 16 February 2018.

Abstract

Objective. Metabolic syndrome (MS) increases the risk of atrial fibrillation (AF). The probability of the incident AF increases in case of atrial fibrosis and remodeling. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1, encoding gene *TGFBI*) induces myocardial fibrosis, in particular, in the atria. We analyzed the distribution of CC, CG and GG genotypes G/C+915 polymorphism of *TGFBI* gene in patients with MS and AF. **Design and methods.** We included 426 subjects (30–65 years old): 222 patients with MS, including 115 patients with paroxysmal and permanent AF. The control group included 209 healthy individuals without cardiovascular disease and metabolic disorders. Genomic DNA was isolated from the venous blood. Allelic variants were identified by polymerase chain reaction followed by restriction analysis with endonucleases BglI. **Results.** GG genotype G/C (+915) *TGFBI* gene in patients with MS and AF is more frequent than in MS patients without AF (97,4 and 87,9%, respectively; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$) and in healthy individuals (97,4 and 86,6%, respectively; $\chi^2 = 8,77$, $p = 0,003$). GG genotype is associated with an increased the risk of AF in patients with MS (odds ratio (OR): 5,74, 95 % confidence interval (CI): 1,71–19,33, $p = 0,012$). There were no differences in GG genotype G/C (+915) *TGFBI* gene in MS patients without AF and healthy individuals. GC genotype G/C (+915) *TGFBI* gene in healthy individuals was found more frequently than in MS with AF (12,4 and 2,6%, respectively; $\chi^2 = 7,63$, $p = 0,006$) and more frequently in MS patients without AF (12,1 and 2,6%, respectively; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$). C allele (genotype GC+CC) gene *TGFBI* is associated with the decreased risk of AF in patients with MS (OR = 0,19, 95 % CI 0,05–0,70, $p =$

0,001). **Conclusions.** We found an association of G/C (+915) *TGFBI* gene with the risk of AF in patients with MS. C allele (CC and CG genotypes) seems to be protective and is associated with the 5,3-fold reduction in the risk of AF in patients with MS. We suggest that increased expression of gene *TGFBI* causes heterogeneity of conduction and contributes to the AF in patients with MS.

Key words: atrial fibrillation, metabolic syndrome, transforming growth factor beta 1, G/C (+ 915) polymorphism of the *TGFBI* gene

For citation: Ma Yi, Ionin VA, Zaslavskaya EL, Ulitina AS, Panteleeva AA, Belyaeva OD, Pchelina SN, Baranova EI. Polymorphic variants of G/C+915 transforming growth factor-beta 1 and atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):93–100. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-93-100

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца. Распространенность данной аритмии составляет 3% в популяции взрослых старше 20 лет и существенно увеличивается с возрастом. ФП встречается у одного из четырех жителей Европы и США среднего возраста и приводит к развитию сердечной недостаточности, является значимым фактором риска развития инсульта и системных эмболий и нередко приводит к инвалидизации пациентов, а также увеличивает риск смерти у мужчин в 1,5 раза, а у женщин — в 2 раза. ФП нередко встречается при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, сахарный диабет, кардиомиопатии, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, хроническая болезнь почек [1]. Кроме того, существует множество других, не кардиальных факторов, которые также способствуют развитию ФП: ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет, интенсивные занятия спортом, злоупотребление алкоголем [2]. Риск развития ФП значительно выше у людей с ожирением. Так, по данным метаанализа 25 проспективных исследований, включавших 2405381 участника, увеличение индекса массы тела, окружности талии, массы жировой ткани являются значимыми факторами риска развития ФП на различных континентах — в Европе, Северной Америке, Австралии и Азии [3]. Вместе с тем абдоминальное ожирение часто сочетается с АГ, дислипидемией и гипергликемией, то есть с другими компонентами МС. По данным эпидемиологического исследования ARIC, наличие МС увеличивает риск развития ФП на 67% [4].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению механизмов развития ФП, патогенез данной аритмии остается не вполне понятным. Наряду с клиническими факторами, влияющими на риск развития ФП, имеет значение и генетическая предрасположенность [5–7]. Данные Фремингемского исследования демонстрируют, что семейная предрасположенность к ФП увеличивает

риск развития этой аритмии в европейской популяции в три раза [8]. Не вызывает сомнений тот факт, что фиброз миокарда — важнейший субстрат формирования ФП [9, 10]. Большое число факторов участвуют в процессе образования фиброза миокарда, в том числе провоспалительные цитокины, прооксиданты, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$), соединительнотканый фактор роста, компоненты системы ренин-ангиотензин-альдостерон, эндотелин-1 и другие [11]. TGF- $\beta 1$ — наиболее мощный стимулятор синтеза коллагена фибробластами сердца. Избыточная экспрессия TGF- $\beta 1$ селективно стимулирует развитие интерстициального фиброза предсердий, что может иметь значение для развития нарушений проведения импульсов по предсердиям, формирования механизма re-entry и возникновения ФП [12].

Полиморфизм ряда генов, оперирующих в метаболизме TGF- $\beta 1$, ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями — АГ, ишемической болезнью сердца, инсультом [13–16]. Так, существует ряд полиморфных вариантов гена *TGFBI*, но вместе с тем их связь с ФП остается мало изученной. В исследовании, выполненном в китайской популяции, не установлено ассоциации между полиморфизмом гена rs1800469 *TGFBI* и риском развития ФП [17]. В исследовании Wang Y. с соавторами (2010) не выявлено зависимости между частотой ФП и полиморфными вариантами T/C+869 гена *TGFBI*, но установлено, что GG генотип G/C+915 гена *TGFBI* ассоциирован с встречаемостью ФП и уровнем TGF- $\beta 1$ у пациентов с АГ [18].

Таким образом, можно полагать, что наличие определенного полиморфизма генов-кандидатов, оперирующих в регуляции процессов образования фиброза предсердий, может быть ассоциировано с ФП. Исследование полиморфизма гена G/C+915 *TGFBI*, оперирующего в метаболизме стимулятора фиброза предсердий TGF- $\beta 1$, имеет существенное значение для понимания механизмов развития ФП у пациентов с МС.

Цель исследования — определить ассоциацию полиморфных вариантов G/C+915 гена *TGF-β1* (*TGFBI*) с развитием ФП у пациентов с МС.

Материалы и методы

Проведено одномоментное когортное исследование по типу случай–контроль, в которое включено 426 человек в возрасте от 30 до 65 лет, в том числе 222 пациента с МС, из них 115 больных МС с ФП (пароксизмальная и персистирующая формы) и 107 пациентов с МС без ФП. Группу контроля составили 209 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии, в том числе без ФП, и без метаболических нарушений. Возраст и распределение обследованных по полу представлены в таблице 1. Пациенты с МС, в том числе в сочетании с ФП, были старше, чем обследованные

группы здоровых ($p < 0,001$). Распределение вариантов гена *TGFBI*, обусловленных однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915), в исследованных группах приведено в таблице 2. В каждой из групп распределение генотипов находилось в соответствии с законом Харди–Вайнберга.

Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии или 24-часового мониторинга ЭКГ во время госпитализации в клинику или при амбулаторном обследовании. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. До включения

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатель	Контроль (n = 209) (1)	МС без ФП (n = 107) (2)	МС и ФП (n = 115) (3)	p
Возраст, годы	43,4 ± 9,9	50,9 ± 8,2	57,9 ± 8,6	$p_{1-2} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,014$ $p_{2-3} = 0,034$
Пол (м/ж), n	60/149	42/65	60/65	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,456$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ G (+915)С ГЕНА *TGFBI* У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В КОНТРОЛЕ

Генетический вариант	Контроль (n = 209) [1]	МС без ФП (n = 107) [2]	МС и ФП (n = 115) [3]	p
G (+915)G, % (n)	86,6 (181)	87,6 (94)	97,4 (112)	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,013$
G (+915)C, % (n)	12,4 (26)	12,4 (13)	2,6 (3)	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,013$
C (+915)C, % (n)	1 (2)	0	0	$p > 0,05$
(+915)G аллель (GG+GC), % (n)	92,9 (207)	93,2 (107)	98,7 (115)	$p > 0,05$
(+915)C аллель (GC+CC), % (n)	7,1 (28)	6,8 (13)	1,3 (3)	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,013$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом [19]. Лизис клеток крови проводили по методу Канкеля [20]. Аллельные варианты выявляли путем амплификации соответствующих участков ДНК (полимеразная цепная реакция) с последующим рестрикционным анализом амплифицированных фрагментов, как описано ранее [21]. Полимеразную цепную реакцию проводили в объеме 15 мкл в амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Продукты полимеразной цепной реакции инкубировали в присутствии эндонуклеазы рестрикции BglII в условиях, рекомендованных ее производителем («Fermentas», Литва). Продукты ферментативного гидролиза подвергали электрофоретическому разделению в неденатурирующем полиакриламидном геле в трис-боратном буфере (0,9М Tris-ОН, 0,9М борной кислоты, 20 мМ ЭДТА). Использовали камеру для вертикального электрофореза VE-10 («Helicon», Россия). После завершения электрофореза фрагменты ДНК в составе полиакриламидного геля окрашивали путем погружения в водный раствор бромид этидия 0,5 мг/л и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью системы гель-документирования Gel Doc XR Plus («Bio-Rad», США).

Идентификацию полиморфных вариантов G/C+915 гена *TGFBI* (rs1800471) проводили при помощи полимеразной цепной реакции амплификации с использованием следующих олигонуклеотидов:

915 Forward 5'-

GTTATTTCCGTGGGATACTGAGAC-3'

915 Reverse 5'-

GACCTCCTTGCGTAGTAGTCG-3

Аллельные варианты выявляли путем расщепления продукта полимеразной цепной реакции с использованием эндонуклеазы BglII.

Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные, согласующиеся с нормальным распределением по критерию Колмогорова–Смирнова, сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA и представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с 95-процентным доверительным интервалом (95% ДИ) по формуле $ОШ = ad/bc$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих данный генети-

ческий вариант соответственно; c и d — количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно.

Результаты

Носительство генотипа GG в группе пациентов с МС в сочетании с ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без данной аритмии (97,4 и 87,9% соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$), и чаще, чем в группе контроля (97,4 и 86,6% соответственно; $\chi^2 = 8,77$, $p = 0,003$). Группа пациентов с МС без ФП по частоте генотипа GG не отличалась от контроля (87,9 и 86,6% соответственно; $\chi^2 = 0,10$, $p = 0,755$). Носительство GG генотипа гена *TGFBI* повышало вероятность ФП у пациентов с МС (ОШ = 5,28, 95% ДИ 1,46–19,18, $p = 0,012$).

В обследованных нами выборках все пациенты с МС являлись носителями одной или двух копий аллеля G (генотипы GC и GG соответственно). Различий в частоте аллеля G между контролем и пациентами с МС не выявлено ($p = 0,234$). Генотип CC был выявлен только у двух обследованных из группы контроля (1,0%). Носительство генотипа GC (+915) гена *TGFBI* в контроле встречалось чаще, чем у пациентов в группе МС в сочетании с ФП (12,4 и 2,6% соответственно; $\chi^2 = 7,63$, $p = 0,006$). Также было показано, что частота генотипа GC ниже в группе пациентов с МС и ФП по сравнению с группой с МС без ФП (2,6 и 12,1% соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$).

Носительство аллеля C (генотипы CC+GC) ассоциировано с более низкой частотой ФП у пациентов с МС (ОШ = 0,19; 95% ДИ 0,05–0,70, $p = 0,001$). В обследованных нами выборках носительство аллеля C снижало вероятность ФП у пациентов с МС в 5,3 раза.

Обсуждение

Метаанализ пяти проспективных исследований, проведенных в Европейском сообществе, продемонстрировал, что шкалы риска, основанные на генетических данных, могут, наряду с клиническими факторами, прогнозировать риск развития ФП [22]. Генетические исследования, проведенные в последнее десятилетие, продемонстрировали, что в патогенезе развития ФП принимают участие гены, влияющие на транскрипционные факторы, функцию ионных каналов, белки цитоскелета кардиомиоцитов и другое [23]. Морфологический субстрат ФП — фиброз миокарда предсердий, вызывающий нарушение проведения электрических импульсов по предсердиям [10]. В формировании фиброза миокарда предсердий, в том числе у пациентов с МС, участвуют многочисленные факторы: ангиотензин II, альдо-

стерон, эндотелин-1, провоспалительные цитокины, TGF- β 1 и другие [11].

TGF- β 1 — цитокин, секретируемый фибробластами, регулирующий синтез компонентов внеклеточного матрикса, в частности, коллагена. Избыточная экспрессия TGF- β 1 селективно стимулирует развитие фиброза предсердий, что, в свою очередь, вызывает неоднородность проведения по предсердиям и способствует развитию и персистенции ФП [24, 25].

Ген *TGFBI* локализован в 19q13.2 хромосомном участке. Полиморфные варианты G/C (+915) *TGFBI*, приводящие к замене аргинина на пролин в 25-м кодоне, участвуют в регуляции транспорта синтезированного протеина TGF- β 1 через мембраны эндоплазматической сети и активации синтеза этого белка. Генотип G/G (+915) *TGFBI* ассоциирован с более высокой экспрессией данного гена [26]. Ранее проведенные исследования установили, что уровень белка TGF- β 1 у обследованных с GG генотипом значимо выше, чем у носителей CC генотипа [27]. Метаанализ, проведенный Li J. с соавторами (2016), показал, что существует зависимость между высоким уровнем TGF- β 1 и развитием ФП [28].

Полученные в нашей работе данные продемонстрировали ассоциацию аллеля G, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915) гена *TGFBI*, с ФП у пациентов с МС. Носительство генотипа GG у пациентов с МС в сочетании с ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без данной аритмии, и чаще, чем у практически здоровых обследованных. В то же время минорный аллель C (генотипы CC и CG) являлся протективным в отношении ФП при МС: среди пациентов с МС — носителей данного генотипа, вероятность ФП была в 5 раз ниже по сравнению с носителями аллеля G.

Эти данные согласуются с результатами других авторов, которые также обнаружили, что при сердечно-сосудистой патологии носительство генотипа GG встречается чаще, чем в контроле. В частности, в исследовании, выполненном в России, показано, что носительство генотипа GG G/C (+915) гена *TGFBI* ассоциировано с развитием инфаркта миокарда [14]. В исследовании Bielecka-Dabrowa A. с соавторами (2017) показано, что генотип GG G/C (+915) гена *TGFBI* ассоциирован с более высокой массой миокарда левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью [29]. Носительство генотипа GG гена G/C (+915) *TGFBI* является фактором риска инсульта у мужчин [15]. Wang Y. с соавторами (2010) установили, что GG генотип в большей степени, чем GC генотип, связан с ФП у больных АГ [18]. Мы полагаем, что повышение экс-

прессии гена *TGFBI* может являться одной из причин развития локального фиброза миокарда предсердий и возникновения ФП у пациентов с МС.

Вместе с тем генотип GG G/C (+915) гена *TGFBI* — наиболее распространенный генотип в различных популяциях, хотя его частота обнаруживает некоторые межпопуляционные различия [14, 15, 23, 24]. Эти данные известны из литературы и подтверждены нашим исследованием, которое показало превалирование генотипа GG G/C (+915) гена *TGFBI* в Северо-Западном регионе России. Исходя из полученных нами данных, можно предполагать, что носительство аллеля C G/C (+915) гена *TGFBI* является протективным фактором, снижающим вероятность развития ФП у пациентов с МС в 5,3 раза.

Таким образом, можно полагать, что исследование полиморфизма генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к ФП посредством стимуляции синтеза фиброза предсердий, выявляет склонность к развитию ФП. Понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития ФП, в том числе у больных с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом, будет способствовать созданию новых подходов к ранней диагностике и профилактике ФП.

Ограничения исследования

Ограничения исследования определяются сравнительно небольшой выборкой обследованных, отсутствием сопоставления уровней циркулирующего в крови трансформирующего фактора бета 1 в крови у пациентов с различными генотипами гена *TGFBI*, а также отсутствием проспективного наблюдения за пациентами с метаболическим синдромом.

Заключение

В исследовании впервые установлена ассоциация GG генотипа G/C+915 гена *TGFBI* с вероятностью ФП у пациентов с МС. Выявлена отрицательная ассоциация аллеля C, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915) гена *TGFBI*, с вероятностью развития ФП у лиц с МС.

Носительство аллеля C (генотипы CC и CG) является протективным фактором, снижающим вероятность развития ФП у пациентов с МС в 5,3 раза.

Мы полагаем, что повышение экспрессии гена *TGFBI* является одной из причин развития фиброза миокарда, гетерогенности электрической проводимости предсердий и способствует возникновению ФП у пациентов с МС. Протективный эффект аллеля C, возможно, объясняется тем, что указанный аллель ассоциирован с пониженной экспрессией гена *TGFBI*.

Благодарность / Acknowledgement

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга: Беркович О. А., Баженовой Е. А., Кароновой Т. Л., Поляковой Е. А., Бровину Д. Л., Корельской Н. А., а также сотруднику лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России Емельянову А. К. / The authors express gratitude to the staff of the Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with the Clinic named after G. F. Lang: Berkovich O. A., Bazhenova E. A., Karonova T. L., Polyakova E. A., Brovin D. L., Korelskaya N. A., as well as to Emelyanov A. K., the Laboratory of Medical Genetic and Nanobiological Technology at the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Финансирование / Financial support

Научно-исследовательская работа выполнена при финансовой поддержке из образовательного российско-китайского гранта China Scholarship Council. / The research work was supported by the educational Russian-Chinese grant of the China Scholarship Council.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):943–959.
- Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):181–192.
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. 2011;107(1):85–91.
- Кускаева А. В., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Аксютин Н. В. Генетические предикторы фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):331–336 [Kuskaeva AV, Nikulina S Yu, Chernova AA, Aksutina NV. Genetic predictors of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3): 331–336. In Russian].
- Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, Yin X, Geelhoed B, Barnard J et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *J Nat Genet*. 2017;49(6):946–952.
- Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, Kolek M, Smith JG, Trompet S et al. Genetic risk prediction of atrial fibrillation clinical perspective. *Circulation*. 2017;135(14):1311–1320.
- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851–2855.
- Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *European J of Human Genetics*. 2014;22(3):297–306.
- Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(2):71–84.
- Lau D H, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J*. 2015;37(20): 1573–1581.
- Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circ Res*. 2004;94(11):1458–1465.
- Xu HY, Hou XW, Wang LF, Wang NF, Xu J. Association between transforming growth factor β 1 polymorphisms and left ventricle hypertrophy in essential hypertensive subjects. *Molecular and cellular biochemistry*. 2010;335(1–2):13–17.
- Barsova RM, Titov BV, Matveeva NA, Favorov AV, Sukhinina TS, Shahnovich RM et al. Contribution of the TGFB1 gene to myocardial infarction susceptibility. *Act Naturae*. 2012;4(2):74–79.
- Titov BV, Matveeva NA, Martynov MY, Favorova OO. Multilocus analysis of the association of polymorphic variants of inflammation genes with ischemic stroke in Russians. *Mol Biol (Mosk)*. 2016;50(4):674–684.
- Cebinelli GCM, Trugilo KP, Garcia SB, Brajao de Oliveira K. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw*. 2016;27(4):81–89.
- Zheng W, Yan C, Wang X, Luo Z, Chen F, Yang Y et al. The TGFB1 functional polymorphism rs1800469 and susceptibility to atrial fibrillation in two Chinese Han populations. *PloS One*. 2013;8(12): e83033.
- Wang Y, Hou X, Li Y. Association between transforming growth factor β 1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):23.
- Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. 480 с. [Maniatis T, Fritsch E, Sembroke D. Methods of genetic engineering. Molecular Cloning. М.: Mir, 1984. 480 p. In Russian].
- Lahiri DK, Bye S, Nurnberger JI, Hodes ME, Crisp M. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods tested. *J Biochem Biophys Methods*. 1992;25(4):193–205.
- Hosseini Razavi A, Azimzadeh P, Mohebbi SR, Hosseini SM, Romani S, Khanyaghma M et al. Lack of association between transforming growth factor Beta 1–509C/T and+ 915G/C polymorphisms and chronic hepatitis B in Iranian patients. *Hepatitis Monthly*. 2014;14(4): e13100.
- Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, Kolek M, Smith JG, Trompet S et al. Genetic risk prediction of atrial fibrillation clinical perspective. *Circulation*. 2017;135(14):1311–1320.
- Bapat A, Anderson CD, Ellinor P, Lubits SA. Genomic basis of atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104(3):201–206.

24. Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circ Res.* 2004;94(11):1458–1465.

25. On YK, Jeon ES, Lee SY, Shin DH, Choi JO, Sung J et al. Plasma transforming growth factor β 1 as a biochemical marker to predict the persistence of atrial fibrillation after the surgical maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1515–1520.

26. Bank S, Skytt Andersen P, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J et al. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKB1A, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a Danish cohort. *PLoS ONE*, 9(6), e98815.

27. Aziz TM, Burgess M, Hasleton PS, Yonan N, Deiraniya AK, Hutchinson IV. Transforming growth factor-beta: association with arteriosclerosis and left ventricular dysfunction after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(3):2334–2336.

28. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of plasma transforming growth factor- β 1 levels and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. 2014. *PLoS One.* 2016;11(5): e0155275.

29. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Pietrucha T, Misztal M, Chruściel P, Rysz J et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci Rep.* 2017;7(1):8974.

Информация об авторах

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

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Заславская Екатерина Леонидовна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Улитина Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБОУ ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»;

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

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лабора-

тории метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, исполняющая обязанности руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая лабораторией молекулярной генетики человека ФГБОУ ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, директор Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Yi Ma, MD, PhD Student, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Valery A. Ionin, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Researcher, Laboratory of Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, Assistant, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna S. Ulitina, PhD, Senior Researcher, Department of Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Senior Researcher, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Aleksandra A. Panteleeva, Junior Researcher, Department of 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”;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Head, Laboratory of Hypertension, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher, Laboratory of Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Sofia N. Pchelina, Doctor of Biology Science, Acting Chief, Department of 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”;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Director, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Center, First Pavlov State Medical University of St Petersburg, Chief, Laboratory of Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.46-036.8

Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности

А. Ф. Хамитова¹, С. С. Дождев¹, Ш. З. Загидуллин¹,
В. А. Ионин², Д. Ф. Гареева¹, Н. Ш. Загидуллин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

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

Контактная информация:

Хамитова Айсылу Фаризовна
ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, Россия, 450000.
E-mail: musina.aisylu@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
27.08.17 и принята к печати 14.12.17.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из важнейших клинических проблем современной медицины, что связано с ее широкой распространенностью, низким качеством жизни больных, плохим прогнозом и высокой смертностью. ХСН является одним из последних звеньев кардиоваскулярного континуума, который начинается с факторов риска артериальной гипертензии (АГ) и приводит к развитию ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда с последующим снижением насосной функции сердца. Ранняя диагностика АГ и оценка риска позволят вовремя воздействовать на звенья цепи кардиоваскулярного континуума. В последнее время в диагностике сердечной недостаточности и кардиоваскулярных событий огромное значение имеют сывороточные биомаркеры, которые отражают различные патофизиологические аспекты функционирования организма. В частности, выделяют биомаркеры апоптоза (фактор некроза опухоли альфа, Fas), ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназы), воспаления и фиброза (галектин-3, ST2, трансформирующий фактор роста бета 1). В обзоре представлена краткая характеристика вышеуказанных биомаркеров и их влияний на развитие ХСН и сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые события, сывороточные биомаркеры

Для цитирования: Хамитова А. Ф., Дождев С. С., Загидуллин Ш. З., Ионин В. А., Гареева Д. Ф., Загидуллин Н. Ш. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):101–107. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107

Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction

A. F. Khamitova¹, S. S. Dozhdev¹, Sh. Z. Zagidullin¹,
V. A. Ionin², D. F. Gareeva¹, N. Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

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

Corresponding author:

Khamitova Aysylu
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450000 Russia.
E-mail: musina.aisylu@yandex.ru

Received 27 August 2017;
accepted 14 December 2017.

Abstract

Coronary heart disease is one of the most important clinical problems of modern medicine, which is associated with its high prevalence, low quality of life, poor prognosis and high mortality. Chronic heart failure (CHF) is one of the cardiovascular continuum endpoints, which starts from the risk factors of arterial hypertension (HTN) and leads to the development of atherosclerosis, myocardial infarction and subsequent reduction of the pumping function of the heart. According to the Framingham study, systolic blood pressure > 140 mm Hg is associated with a 4-fold increase in the risk of CHF and the normalization of blood pressure allows a 50% reduction in the risk of CHF. Early diagnosis of HTN and risk assessment will allow to interrupt the cardiovascular continuum. Recently the serum biomarkers have been recognized as important tool for the diagnosis of heart failure and cardiovascular events. They reflect various pathophysiological aspects. In particular, the following biomarkers are produced in CHF: biomarkers of apoptosis (tumor necrosis factor α , Fas), remodeling of extracellular matrix metalloproteinase, inflammation and fibrosis (galectin-3, ST2, transforming growth factor beta 1). The review presents a brief description of the above biomarkers and their effects on the development of CHF and cardiovascular events.

Key words: heart failure, cardiovascular events, serum biomarkers

For citation: Khamitova AF, Dozhdev SS, Zagidullin ShZ, Ionin VA, Gareeva DF, Zagidullin NSh. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):101–107. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107

Биомаркер представляет собой биологический параметр, отражающий те или иные физиологические или патологические процессы [1]. Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. К настоящему времени описан ряд биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы, формирующие звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Они являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные и отражающим особенности механизмов развития и прогрессирования заболевания у конкретного пациента [2].

Braunwald E. в 2008 году предложил классификацию биомаркеров, имеющих значение в диагностике и лечении пациентов с сердечной недостаточностью: маркеры воспаления (С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α , TNF α), аполипопротеин 1 (АПО-1), интерлейкины-1,6 и 18), маркеры оксидативного стресса (окисленные липопротеины низкой плотности, миелопероксидаза, малондиальдегид и другие), маркеры ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназы и их ингибиторы, проколлаген тип I и III и другие), нейrogормоны (катехоламины, ренин, альдостерон, эндотелин-1 и другие), маркеры повреждения кардиомиоцитов (тропонины, креатинфосфокиназа МВ (КФК МВ), белок, связывающий жирные кислоты

(БСЖК) и другие), маркеры миокардиального стресса (натрийуретические пептиды, проадреномедуллин, растворимая форма ST₂-рецептора и другие) и новые биомаркеры: хромогранин, галектин-3, адипонектин, ростовой дифференцировочный фактор 15. В других руководствах список биомаркеров дополняли лептин, инсулиноподобный ростовой фактор 1, остеоопонтин, киназа-2 рецепторов, связанных с G-белками, апелин, ангиогенин и другие.

В настоящее время используются биомаркеры развития и прогрессирования сердечной недостаточности, которые отражают такие патофизиологические процессы, как апоптоз, воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса.

Целью данной статьи является обзор некоторых новых биомаркеров, отражающих развитие сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности.

Маркеры апоптоза

TNF α

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) — член семейства лигандов TNF — способен индуцировать апоптоз *in vitro* [3]. Апоптоз, как известно, играет важную роль в ремоделировании левого желудочка (ЛЖ). Апоптотическая активность значительно различается и связана с ремоделированием ЛЖ при инфаркте миокарда (ИМ). Abbate A. и соавторы (2003) показали, что у пациентов в течение 10 дней после ИМ степень ремоделирования ЛЖ коррелировала с выраженностью апоптоза [4]. Более того, апоптотическая активность, определенная в сыворотке крови у пациента с ХСН, позволяет прогнозировать риск смертельного исхода. Хотя точный механизм действия TNF α до конца не ясен, во многих исследованиях показано наличие обратной связи между сывороточным уровнем TNF α и тяжестью поражения коронарных артерий, развитием сердечной недостаточности, а также с частотой неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН. В частности, P. Secchiello и соавторы (2009) выявили снижение TNF α в сыворотке крови у больных ИМ по сравнению со здоровыми субъектами [5]. Более того, низкий уровень TNF α был связан с увеличением частоты сердечно-сосудистых смертей и развитием ХСН в течение 12-месячного наблюдения после ИМ. Аналогичные результаты были получены в исследовании P. Osmancik и соавторов (2013), когда концентрация TNF α в сыворотке крови определялась у 295 больных в течение 6 месяцев от ИМ, и низкий уровень сывороточного TNF α был значимым независимым предиктором смерти и госпитализации по поводу ХСН ($p = 0,002$) [6].

Fas

Белок Fas (также известный как CD95, DR2 и APO-1) относится к семейству «рецепторов смерти», в котором является наиболее изученным и значимым. У больных ИМ в ряде исследований не удалось найти корреляции между уровнями Fas и размером зоны некроза, степенью дисфункции ЛЖ или прогнозом. Тем не менее сывороточные уровни «растворимого» Fas были выше у пациентов с ИМ по сравнению со здоровыми людьми [7]. L. Nilsson и соавторы (2013) определяли концентрацию Fas до коронароангиографии при ИМ с подъемом сегмента ST и через 24 часа после. Fas не коррелировал с размером инфаркта или степенью дисфункции ЛЖ [8]. Однако H. Kawakami и соавторы (1998) показали более высокие концентрации растворимого Fas у больных ХСН по сравнению со здоровыми лицами [9]. A. Niessner и соавторы (2009) исследовали прогностическую роль Fas у пациентов с декомпенсированной ХСН, измеряя концентрацию Fas у 351 пациентов в ходе 16-месячного наблюдения. Fas был связан с более высоким риском смерти или повторной госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН [10]. T. Tsutamoto и соавторы (2001) в течение 3 лет измеряли растворимый Fas в сыворотке у 96 пациентов с ХСН (в большинстве случаев вследствие дилатационной кардиомиопатии). Установлено, что исходно высокая концентрация Fas оказалась независимым маркером смертности, которая не зависела от концентрации N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови [11].

Маркеры ремоделирования внеклеточного матрикса

Состояние внеклеточного матрикса миокарда играет важнейшую роль в патофизиологии прогрессирования сердечной недостаточности. Он подвергается непрерывной реконструкции — синтез и деградация коллагена происходят за счет матриксных металлопротеиназ (ММП), которые, в свою очередь, регулируются тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Ремоделирование матрикса, в основном за счет изменения структуры и состава внеклеточной матрицы, приводит к ухудшению диастолической функции ЛЖ и увеличению жесткости его стенок. Ремоделирование имеет большое значение в развитии ХСН с сохраненной фракцией выброса, а также в прогрессии систолической сердечной недостаточности. ММП делят на 4 группы: 1) желатиназа (ММП-2, ММП-9), 2) коллагеназа (ММП-1, ММП-8), 3) стромелизин (ММП-3) и 4) матрилизин (ММП-7). Коллаген играет важную роль в ремоделировании зоны некроза у больных ИМ,

и ММР выполняют различные функции в разные периоды ИМ. В ранний период ММР играют роль как в процессе заживления, так и в патологическом ремоделировании миокарда желудочков за счет высвобождения из воспалительных клеток миофибробластов, и способствуют образованию формирующегося рубца [12, 13]. Однако в нестабильных участках, особенно в пограничной зоне с жизнеспособным миокардом, ремоделирование может распространяться и на область здорового миокарда [14]. В клинических исследованиях некоторые ММР показали себя прогностическими маркерами у больных ИМ. В частности, Н. Saejima и соавторы (2003) определяли концентрацию ММР-1 от начала до 4 недель после ИМ [15]. После ИМ концентрация ММР-9 коррелировала с дисфункцией ЛЖ и степенью ремоделирования миокарда. С. Manhenke и соавторы (2010) обнаружили, что более высокие концентрации ММР-1 и ТММР-1, измеренные на 3-й день после ИМ, связаны с более высокой годичной смертностью [16]. У пациентов с ИМ более высокие уровни ТММР-1 и ММР-9 коррелировали с изменениями фракции выброса и сердечно-сосудистой смертностью [17].

Маркеры фиброза и воспалительных процессов

ХСН характеризуется системным воспалением, которое, в свою очередь, может ухудшить кровоснабжение миокарда и вызвать его повреждение [18]. Маркеры воспаления у пациентов с декомпенсированной ХСН часто оказываются повышенными и могут выполнять прогностическую роль.

Галектин-3

Галектин-3 (Galectin-3, Gal-3) — белок, участвующий в таких биологических процессах, как клеточная адгезия, активация клеток роста, дифференцировка в клеточном цикле и апоптоз. Он определяется почти во всех структурах клетки: в ядре, цитоплазме, митохондриях, поверхности клеток и межклеточном пространстве. В исследованиях на животных введение Gal-3 у крыс индуцировало увеличение экспрессии коллагена, ремоделирование ЛЖ за счет активации фиброза и даже приводило к смерти. Gal-3 в качестве прогностического маркера был протестирован в нескольких исследованиях, в которых установлено, что данный биомаркер ассоциирован с риском сердечно-сосудистых заболеваний и является предиктором сердечной недостаточности и смертности. В исследовании PRIDE Gal-3 и NT-proBNP измерялись у 599 пациентов с симптомом одышки, поступивших в приемное отделение стационара, и в диагностике острой

сердечной недостаточности. NT-ProBNP был более эффективен, чем Gal-3, однако повышенный уровень Gal-3 лучше предсказывал 60-дневную смертность, а их сочетание лучше прогнозировало развитие ХСН, чем оба биомаркера в отдельности [19]. В исследовании Deventer–Alkmaar HF (DEAL-HF) прогностическое значение Gal-3 изучалось у больных ХСН [20], и Gal-3 определялся у 232 пациентов с высоким классом сердечной недостаточности и сниженной фракцией выброса с последующим наблюдением в течение 4 лет. Высокая концентрация Gal-3 соответствовала более высокому риску смерти, в том числе после корректировки в отношении известных факторов риска, в том числе и NT-proBNP. В 2014 году опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) уровень Gal-3 выше, чем в популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фремингемского исследования установлено, что у 250 человек (7,8%) зарегистрированы эпизоды ФП, при этом более высокий уровень циркулирующего Gal-3 был ассоциирован с повышением риска развития ФП (отношение шансов (ОШ) = 1,19, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,36, $p = 0,09$) [21]. Нами опубликованы первые данные по изучению роли Gal-3 у больных с метаболическим синдромом (МС), в том числе в сочетании с ФП. В исследовании установлено, что концентрация данного маркера фиброза в сыворотке крови у лиц с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП, и выше, чем у здоровых (0,72 [0,44; 1,36], 0,44 [0,42; 1,22] и 0,32 [0,28; 0,42] нг/мл соответственно; $p = 0,01$). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь Gal-3 с показателями, характеризующими ремоделирование предсердий: размером и объемом левого предсердия, а также с площадью и объемом правого предсердия. Оценивая клиническую значимость данного маркера фиброза, авторами установлено, что исходный уровень маркера фиброза Gal-3 у пациентов с отсутствием эффекта антиаритмической терапии был в 2,6 раза выше, чем у больных с эффективной терапией, не имевших симптомов и/или зарегистрированных эпизодов ФП за период наблюдения. Многофакторный регрессионный анализ позволил выявить, что независимым фактором, влияющим на отсутствие эффекта медикаментозной антиаритмической терапии, был Gal-3. Установлено, что у пациентов с ФП и МС, у которых уровень Gal-3 в сыворотке крови был выше 0,77 нг/мл, риск отсутствия эффекта антиаритмической терапии в 3,6 раза выше, чем у пациентов с более низким значением данного маркера фиброза (отношение рисков (ОР) = 3,6, 95% ДИ 1,6–7,9, $p = 0,002$) [22].

Кроме того, уровень галектина-3 коррелирует с почечной дисфункцией и показателем эндогенного воспаления [23].

ST2

ST2, стимулирующий фактор роста, также известный как IL1RL1, является членом семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1). Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в функционирование сердечно-сосудистой системы: растворимая форма (sST2) и мембрано-связанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является цитокин интерлейкин-33 (IL-33). Ответ сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание интерлейкина-33 (IL-33) с ST2L, и кардиопротекция осуществляется за счет блокировки кардиопротективного эффекта IL-33 и предотвращения фиброобразования тканей. R. A. Weig и соавторы (2010) показали связь между уровнями sST2 и параметрами сердечного ремоделирования, в том числе фракцией выброса и конечно-диастолического объема ЛЖ [24]. Повышенная концентрация циркулирующего в крови ST2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов, госпитализации и даже смерти не только у пациентов с сердечной недостаточностью, но и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в популяции в целом. Концентрации sST2 выше у пациентов с сердечной недостаточностью, чем у пациентов с несердечными причинами одышки [25]. Нормальный уровень ST2 соответствует концентрации до 18 нг/мл, а ST2 выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска неблагоприятных событий. Предполагается, что пациентам с повышенным уровнем ST2 в сыворотке крови, свидетельствующим о высоком риске сердечно-сосудистых событий, должно быть назначено дополнительное лечение и наблюдение. Во многих исследованиях сердечная недостаточность точнее определялась с помощью маркера NT-proBNP, чем с sST2. С другой стороны, у пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP более высокие значения sST2 были связаны с более высокой вероятностью обострения сердечной недостаточности и худшим прогнозом. S. Manzano-Fernandez и соавторы (2011) доказали, что определение sST2 совместно с pro-BNP улучшает точность прогнозирования исходов у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, чем для каждого из биомаркеров в отдельности [26]. Концентрация sST2 была ниже у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, но sST2 являлся независимым предиктором смертности вне зависимости от фракции вы-

броса ЛЖ. S. Voisot и соавторы (2008) определяли уровень sST2 при декомпенсации сердечной недостаточности при поступлении в стационар и перед выпиской, и в последнем случае он был повышен в 5 раз [27]. Целесообразность сочетания измерения sST2 и pro-BNP в стратификации риска была подтверждена в исследовании S. U. Rehman и соавторов (2008) [28].

Российскими учеными получены следующие результаты: концентрация sST2 при выписке из стационара имеет преимущество по оценке долгосрочного прогноза больных с декомпенсацией сердечной недостаточности по сравнению со стандартными факторами риска и NT-proBNP. Двукратное измерение концентрации sST2 за период госпитализации (при поступлении и выписке) позволяет значительно улучшить возможности в стратификации риска больных после острой декомпенсации сердечной недостаточности. Наиболее высокий риск смерти по сердечно-сосудистой причине / повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года имеют пациенты с недостаточной степенью снижения значений sST2 за период госпитализации (менее — 28,4%) в сочетании с концентрацией sST2 \geq 37,8 нг/мл при выписке из стационара [29].

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1)

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) — цитокин, белковый фактор роста, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки и регенерации различных тканей. У человека он представлен в виде 3 изоформ: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, которые продуцируют почти все ткани человека [30]. В сердце TGF- β 1 индуцируется при ИМ, перегрузке давлением, при введении ангиотензина II, норадреналина и ингибируется оксидом азота [31]. В миокарде TGF- β 1 синтезируется фибробластами и кардиомиоцитами и играет ключевую роль в развитии фиброза тканей. In vitro TGF- β 1 заметно усиливает синтез коллагена типов I и III и является фактором фиброобразования при ИМ. I. Agarwal и соавторы (2014) измеряли концентрацию TGF- β 1 у 1371 пациента в течение 14 лет [32]. TGF- β 1 не был связан с сердечно-сосудистыми исходами во всей когорте, однако более высокие концентрации TGF- β 1 коррелировали с повышением риска развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией при исследовании биоптатов миокарда экспрессия генов коллагена типа I и III коррелировала с экспрессией гена TGF- β 1. Уровень TGF- β 1 был выше у пациентов с ХСН по сравнению с контролем и коррелировал с клас-

сом сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации (NYHA) [33]. У больных с терминальной стадией сердечной недостаточности, направленных на трансплантацию сердца, активность TGF- β 1 была значительно выше по сравнению с тканями донорских сердец. Таким образом, в то время как NT-pro-BNP является чувствительным маркером кратковременной сердечной дисфункции и перегрузки миокарда, биомаркеры семейства TGF- β могут предоставить дополнительную информацию в отношении ремоделирования ЛЖ и определения долгосрочного прогноза.

Таким образом, наряду со ставшим уже «золотым стандартом» биомаркером сердечной недостаточности pro-BNP, в настоящее время интенсивно изучаются новые биомаркеры, такие как маркеры апоптоза, ремоделирования соединительнотканного внеклеточного матрикса и воспаления, которые позволяют не только точнее устанавливать диагноз, но и определять риск развития или прогрессирования сердечной недостаточности и смерти. Создание мультимаркерных панелей позволит с высокой точностью диагностировать сердечную недостаточность, определять ее тяжесть и прогнозировать риск декомпенсации и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Хафизов Р. Р., Загидуллин Б. И., Загидуллин Н. Ш., Травникова Е. О., Загидуллин Ш. З. Перспективы применения «новых» биомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома. *Практическая медицина*. 2012;5(60):89–92. [Naphyzov RR, Zagidullin BI, Zagidullin NSh, Travnokova EO, Zagidullin ShZ. Perspectives of use of “new” biomarkers in diagnostics of acute coronary syndrome. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2012;5(60):89–92. In Russian].
- Медведева Е. А., Суркова Е. А., Лимарева Л. В., Щукин Ю. В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):86–91. [Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, Shchukin YuV. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8(136):86–91. In Russian].
- Kischkel FC, Lawrence DA, Chuntharapai A, Schow P, Kim KJ, Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL-dependent recruitment of endogenous FADD and caspase-8 to death receptors 4 and 5. *Immunity*. 2000;12(6):611–620.
- Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Bussani R, Dobrina A, Camilot D, Feroce F, Rossiello et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):753–760.
- Secchiero P, Corallini F, Ceconi C, Parrinello G, Volpato S, Ferrari R, Zauli G. Potential prognostic significance of decreased serum levels of TRAIL after acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2009;4(2): e4442. doi:10.1371/journal.pone.0004442. Epub 2009 Feb 16
- Osmancik P, Teringova E, Tousek P, Paulu P, Widimsky P. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients. *PLoS One*. 2013;8(2): e53860.
- Ohtsuka T, Hamada M, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 1999;10(4):221–225.
- Nilsson L, Szymanowski A, Swahn E, Jonasson L. Soluble TNF receptors are associated with infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2013;8(2): e55477.
- Kawakami H, Shigematsu Y, Ohtsuka T, Okayama H, Hayashi Y, Hara Y et al. Increased circulating soluble form of Fas in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1998;62(12):873–876.
- Niessner A, Hohensinner PJ, Rychli K, Neuhold S, Zorn G, Richter B et al. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failure patients. *Eur Heart J*. 2009;30(7): 789–796.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. Relationship between plasma levels of cardiac natriuretic peptides and soluble Fas: plasma soluble Fas as a prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2001;7(4):322–328.
- Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, Scott AA, Baskin JM, Deschamps AM et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation*. 2003;107(4):618–625.
- Frangiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res*. 2012;110(1):159–173. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243162
- Mukherjee R, Mingoia JT, Bruce JA, Austin JS, Stroud RE, Escobar GP et al. Selective spatiotemporal induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 transcription after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5): H2216–2228. doi:10.1152/ajpheart.01343.2005
- Soejima H, Ogawa H, Sakamoto T, Miyamoto S, Kajiwara I, Kojima S et al. Increased serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts advanced left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2003;67(4):301–304.
- Manhenke C, Orn S, Squire I, Radauceanu A, Alla F, Zannad F et al. The prognostic value of circulating markers of collagen turnover after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010;150(3):277–282.
- Kelly D, Khan S, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Samani NJ et al. Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):133–139.
- Karpinski L, Plaksej R, Kosmala W, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol*. 2008;66(12): 12791285.
- Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijs HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal probrain natriuretic peptide, galectin-3 and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1217–24. Epub 2006 Aug 28.
- Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL et al. Prognostic value of galectin-3,

a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(5):323–328.

21. Ho JE, Yin X, Levy D, Vasan RS, Magnani JW, Ellinor PT et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J.* 2014;167(5):729–734.

22. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Soboleva AV, Belyaeva OD, Baranova EI, Shlyakhto EV. Can we predict the effect of antiarrhythmic pharmacotherapy in atrial fibrillation and metabolic syndrome patients: focus on galectin-3. *Eur Heart J.* 2016;37 (Supp.):881.

23. Медведева Е. А. Биомаркеры фиброза, почечной дисфункции и воспаления, их корреляционные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2017;18(2): 83–86. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2302 [Medvedeva EA. Biomarkers of fibrosis, renal dysfunction and inflammation, and their correlations in ischemic heart failure. *Journal Heart Failure.* 2017;18(2):83–86. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2302 In Russian].

24. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):243–250.

25. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):607–613.

26. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259–267.

27. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(9):732–738.

28. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP 21 Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta.* 2008;392(1–2):41–45.

29. Протасов В. Н., Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Ткачев Г. А., Горюнова Т. В. и др. Изменение концентрации растворимого ST2-рецептора за время госпитализации и прогноз большого декомпенсированной сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2017;18(4):279–289. doi:10.18087/rhfj.2017.4.2370. [Protasov VN, Skvortsov AA, Naruso OYu, Koshkina DE, Tkachev GA, Goryunova TV et al. Changes in the concentration of ST2-receptor during hospitalization and prognosis in patients with heart failure decompensation. *Journal Heart Failure.* 2017;18(4):279–289. doi:10.18087/rhfj.2017.4.2370. In Russian].

30. Blobe GC, Schieman WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2000;342 (18):1350–1358.

31. Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res.* 2000;46(2):250–256.

32. Agarwal I, Glazer NL, Barasch E, Biggs ML, Djousse L, Fitzpatrick AL et al. Fibrosis-related biomarkers and incident cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(4):583–589.

33. Dixon DL, Griggs KM, Bersten AD, De Pasquale CG. Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure. *Cytokine.* 2011;56(3):593–599.

34. Francia P, Balla C, Ricotta A, Uccellini A, Frattari A, Modestino A et al. Plasma osteopontin reveals left ventricular

reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;153(3):306–310.

Информация об авторах

Хамитова Айсылу Фаризовна — аспирант второго года очного обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;

Дождев Сергей Сергеевич — студент V курса ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: qwertypoki@gmail.com;

Загидуллин Шамиль Зарифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Гареева Диана Фирдавиевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: danika09@mail.ru;

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: znaufal@mail.ru.

Author information

Aysilu F. Khamitova, MD, PhD Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;

Sergey S. Dozhdev, 5-year Student, Bashkir State Medical University, e-mail: qwertypoki@gmail.com;

Shamil' Z. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;

Valeriy A. Ionin, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, e-mail: ionin.v.a@gmail.ru;

Diana F. Gareeva, MD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: danika09@mail.ru;

Naufal' Sh. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: znaufal@mail.ru.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Главное военно-медицинское управление МО РФ,
Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова,
Научно-практическое общество баротерапевтов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области
17–18 мая 2018 года проводят

Юбилейную X Всеармейскую научно-практическую конференцию «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных»

На конференции предполагается рассмотреть: теоретические и прикладные вопросы лечения раненых, больных и пораженных; проблемы реабилитации человека со сниженной работоспособностью различными видами и методами баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

1. Гипербаротерапия: лечебная компрессия, лечебная рекомпрессия при специфических профессиональных заболеваниях водолазов, аэробаротерапия, оксигенобаротерапия, нормоксическая гипербаротерапия. Гипербарическая оксигенация как средство повышения работоспособности, лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями.

2. Нормобарическая баротерапия: оксигенотерапия, карбогенотерапия, оксигеногелиотерапия, интервальная гипоксическая терапия. Использование дыхательных смесей с различным парциальным давлением газов для реабилитации.

3. Гипобаротерапия: общая — непрерывная, периодическая; локальная — периодическая вакуум-декомпрессия, импульсная.

4. Диагностика, лечение и профилактика специфической профессиональной патологии лиц, пребывающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды. Определение индивидуальной устойчивости к факторам гипербарии (проверка барофункции ушей и придаточных пазух носа, устойчивость к декомпрессионному газообразованию, токсическому действию высоких парциальных давлений азота и кислорода), устойчивость к гипоксии.

5. Меры безопасности при проведении сеансов баротерапии.

6. Контроль за проектированием и строительством отделений баротерапии.

Конференция состоится в Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова по адресу:
Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6,
194044, Санкт-Петербург. Проезд до станции метро «Площадь Ленина».

До 1 марта 2018 года к рассмотрению принимаются тезисы, отправленные в оргкомитет по адресу: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, кафедра физиологии подводного плавания, ул. Академика Лебедева, д. 6, 194044, Санкт-Петербург, с пометкой «Конференция–2018» и по электронной почте: an.a.an@mail.ru, arseniyshitov@mail.ru

Дополнительную информацию можно получить на сайте ВМА
им. С. М. Кирова и по следующим телефонам и адресам:

Андрусенко Андрей Николаевич
+79818600591; +79046364436
E-mail: an.a.an@mail.ru

Шитов Арсений Юрьевич
+79117078780
E-mail: arseniyshitov@mail.ru

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.22

Особенности антигипертензивной эффективности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана при артериальной гипертензии 1–2-й степени: дополнительный анализ результатов предрегистрационного исследования в России

Н. Э. Звартау^{1,2}, Е. В. Вербицкая³, Т. Л. Галанкин³,
А. О. Конради^{1,2}, Н. Ю. Хозяинова⁴, М. Ю. Самсонов⁴

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

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

³ 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

⁴ Медицинский департамент, АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Контактная информация:

Звартау Надежда Эдвиновна,
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: zvartau@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.17 и принята к печати 20.08.17.*

Резюме

Целью настоящего анализа было проведение дополнительной оценки данных многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования антигипертензивной эффективности фимасартана и лозартана в параллельных группах у амбулаторных взрослых пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени через 12 недель терапии для определения характеристик, ассоциированных с наибольшей эффективностью лечения. **Материалы и методы.** Дополнительный (post hoc) статистический анализ проводился с использованием популяции ИТТ (intention-to-treat): 89 пациентов в группе терапии фимасартаном и 90 пациентов в группе терапии лозартаном. Оценивалась динамика уровня «офисного» систолического и диастолического артериального давления в зависимости от пола, возраста, антропометрических показателей, клинико-лабораторных показателей на визитах исследования, длительности/степени артериальной гипертензии (АГ), наличия и характера предшествующей терапии, дозы исследуемых препаратов. Анализ выполнен в статистическом пакете R (версия 3.0.2, The R Foundation for Statistical Computing 2013). **Результаты.** Дополнительный анализ показал, что фимасартан и лозартан одинаково эффективны у мужчин и женщин, в различных возрастных группах, при различной тяжести и длительности заболевания и факторах риска. Наблюдалась тенденция к более выраженному снижению уровня АД у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² на фоне терапии фимасартаном. В общей популяции ИМТ ≥ 30 кг/м² повышал в 2 раза вероятность увеличения дозы на любом визите — отношение шансов (ОШ) = 2,1 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,08–3,91). При анализе в исследуемых группах оказалось, что это было справедливо только для группы лозартана — ОШ = 2,75 (95 % ДИ: 1,1–6,88; p =

0,036). Фимасартан оказался одинаково эффективным у пациентов с наличием или отсутствием ожирения ОШ = 1,50 (95 % ДИ: 0,63–3,93; $p = 0,356$). **Вывод.** Фимасартан может обладать большей гипертензивной эффективностью у больных с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), что требует подтверждения в исследованиях с большей выборкой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, фимасартан, ожирение, дополнительный анализ

Для цитирования: Звартау Н. Э., Вербицкая Е. В., Галанкин Т. Л., Конради А. О., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю. Особенности антигипертензивной эффективности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана при артериальной гипертензии 1–2-й степени: дополнительный анализ результатов предрегистрационного исследования в России. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):110–119. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-110-119

New angiotensin II receptor blocker fimasartan in mild-to-moderate hypertension: post-hoc analysis of results of registration trial in Russia

N. E. Zvartau^{1,2}, E. V. Verbitskaya³, T. L. Galankin³,
A. O. Konradi^{1,2}, N. Yu. Khozyainova⁴, M. Yu. Samsonov⁴

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

⁴ Medical Department, JSC R-Pharm, Moscow, Russia

Corresponding author:

Nadezhda N. Zvartau,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: zvartau@almazovcentre.ru

Received 14 July 2017;
accepted 20 August 2017.

Abstract

Objective. We performed post-hoc analysis of results of multicenter open-label randomized comparative trial on antihypertensive efficacy and safety of fimasartan and losartan in parallel groups for adult outpatients with mild-to-moderate hypertension (HTN) during 12 weeks of treatment in order to determine characteristics associated with better treatment efficacy. **Design and methods.** Post hoc analysis included ITT (intention-to-treat) population: 89 patients from fimasartan group and 90 patients from losartan group. We assessed associations between change from baseline in “office” sitting systolic and diastolic blood pressure and gender, age, anthropometric parameters, duration and severity of hypertension, previous antihypertensive treatment, clinical and laboratory parameters on study visits, and doses of studied drugs. Statistical package R (version 3.0.2, The R Foundation for Statistical Computing 2013) was used for analysis. **Results.** Fimasartan and losartan provided comparable blood pressure lowering effect in gender, age subgroups, in patients with different duration and severity of hypertension, risk factors profiles. There was a trend toward higher blood pressure decrease in patients with body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in fimasartan group. In the overall population BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ was associated with 2-fold increase of risk of dose change at any visit: odds ratio (OR) = 2,1 (95 % confidential interval (CI): 1,08–3,91). However, study groups analysis demonstrated that it was true only for losartan: OR = 2,75 (95 % CI: 1,1–6,88; $p = 0,036$). Fimasartan was equally effective in both obese and normal weight patients: OR = 1,50 (95 % CI: 0,63–3,93; $p =$

0,356). **Conclusions.** Hypertensive patients with BMI ≥ 30 kg/m² may benefit more from fimasartan treatment. This fact needs confirmation in further studies with larger sample size.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptors antagonist, fimasartan, obesity, post hoc analysis

For citation: Zvartau NE, Verbitskaya EV, Galankin TL, Konradi AO, Khozyainova NYu, Samsonov MYu. New angiotensin II receptor blocker fimasartan in mild-to-moderate hypertension: post-hoc analysis of results of registration trial in Russia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):110–119. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-110-119

Введение

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является краеугольным камнем лечения любой сердечно-сосудистой патологии, в том числе и артериальной гипертензии (АГ). Поэтому неудивительно, что более 70% больных для снижения уровня артериального давления (АД) получают препараты, относящиеся к одному из двух основных классов, влияющих на активность РААС, — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, сартаны [1]. Несмотря на то, что в клинических рекомендациях оба класса признаны одинаково эффективными [2], последние метаанализы еще раз подчеркнули необходимость взвешенного подхода к выбору не только класса, но и конкретного его представителя [3–5]. Например, метаанализ 208 двойных слепых рандомизированных исследований (всего 94305 пациентов) показал, что при сравнении пяти основных классов антигипертензивных препаратов (бета-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, сартаны) существенных различий в эффективности не наблюдается. Однако при анализе различных представителей пяти основных классов при монотерапии и в комбинациях отмечается выраженная вариабельность в отношении степени снижения уровня АД. Различия между отдельными представителями при монотерапии достигают 10 мм рт. ст., что можно сравнить с эффектом добавления второго препарата, а при сравнении комбинаций — до 15 мм рт. ст. При этом среди лидеров по антигипертензивной эффективности можно увидеть большинство представителей класса сартанов [3], что находило подтверждение и в других исследованиях [6]. Интересно, что и внутри самого класса сартанов представители отличаются не только по влиянию на уровень АД и длительность антигипертензивного эффекта [7, 8], но и по доказанным преимуществам применения в особых подгруппах пациентов [9]. В ноябре 2016 года в Российской Федерации был зарегистрирован новый представитель класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартан (Канарб). В сравнительном исследовании III фазы в 13 исследовательских центрах России бы-

ло показано, что терапия фимасартаном в течение 12 недель хорошо переносится, безопасна и обеспечивает сопоставимое с лозартаном снижение уровня АД у амбулаторных пациентов с АГ 1–2-й степени [10].

Целью настоящего анализа было проведение дополнительной оценки данных предрегистрационного исследования для выявления особенностей антигипертензивного ответа на терапию фимасартаном с определением характеристик пациентов, ассоциированных с наибольшей эффективностью лечения.

Материалы и методы

Подробное описание дизайна, популяции, исследуемых групп и показателей, результатов по эффективности и безопасности клинического исследования компании АО «Р-Фарм» по протоколу СС09042014 «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов Канарб (фимасартан), производства Бриунг Фармасьютикал Ко. Лтд, Республика Корея, таблетки 60/120 мг и Козаар® (лозартан), производства Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды, таблетки 50/100 мг, у взрослых пациентов с артериальной гипертензией I–II степени» приводилось ранее [10]. В обобщенном виде у амбулаторных пациентов с АГ 1–2-й степени через 12 недель терапии фимасартан и лозартан приводили к сопоставимому снижению систолического артериального давления (САД): соответственно $-25,2 \pm 8,6$ и $-24,3 \pm 7,8$ мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями. Схожие результаты были получены и при оценке вторичных критериев эффективности (изменение среднего САД в положении сидя через 4 и 8 недель терапии по сравнению с исходным уровнем; изменение ДАД в положении сидя через 4, 8 и 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем; определение доли пациентов, ответивших на терапию через 12 недель лечения [ответ на терапию определялся при среднем САД < 140 мм рт. ст. или при условии, что снижение среднего САД составляет $> 10\%$ от исходного уровня]) и безопасности. Группы

не отличались по базовым характеристикам, количеству ответивших на лечение пациентов ($p = 0,143$), количеству пациентов, которым потребовалось увеличить дозы препаратов ($p = 0,433$; начальные дозы фимасартана и лозартана составляли соответственно 60 и 50 мг, дозы препаратов могли быть увеличены до 120 и 100 мг через 4 и 8 недель от начала терапии) и по средней продолжительности приема препарата без коррекции дозы ($p = 0,121$).

Дополнительный (post hoc) статистический анализ проводился для оценки динамики уровня САД/ДАД у пациентов, принимавших фимасартан, в зависимости от пола, возраста, антропометрических показателей, клинико-лабораторных показателей на визитах исследования, длительности/степени АГ, наличия и характера предшествующей терапии, дозы препаратов с целью выявления предикторов большей эффективности для планирования последующих исследований. Для статистической обработки использовалась популяция ИТТ (все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала терапии): 89 пациентов в группе терапии фимасартаном и 90 пациентов в группе терапии лозартаном. Анализ выполнен в статистическом пакете R (версия 3.0.2, The R Foundation for Statistical Computing 2013). Сходимость результатов в использованных тестах сверена с результатами статистического пакета Stata (версия IC 12.1, StataCorp 2011). Дополнительная литература по программному обеспечению доступна по ссылке <http://cran.r-project.org/>. Для обработки использовались визуализация данных, многофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями, смешанный многофакторный линейный анализ с фиксированными и случайными факторами, тест Шапиро–Уилка для проверки на нормальность распределения, парные сравнения по Манну–Уитни, FDR поправка на множественность сравнений. Количественные результаты представлены в виде арифметического среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), на рисунках представлен 95-процентный доверительный интервал (ДИ). Для качественных показателей рассчитывались частота встречаемости и процент от количества человек в соответствующей группе. Дисперсионный анализ выполнялся с помощью стандартной функции `aov()`, рассчитывающей суммы квадратов I типа (SS I) (в SAS и Stata по умолчанию используются суммы квадратов III типа). Для построения смешанной линейной модели использована функция `lmer()` из подключаемого пакета `lmer4`. Использовались также функции `wilcox.test()`, `cor.test()`, `shapiro.test()`,

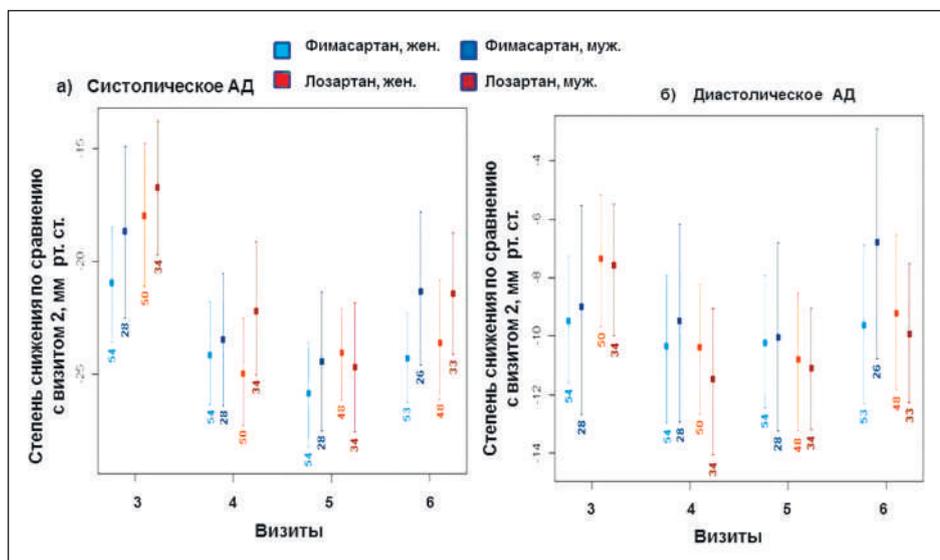
`loess()` и другие. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера (ТКФ), данные представлены как частоты и процентные доли. Графический анализ также полностью выполнен в статистическом пакете R.

Результаты

Динамика уровня САД и ДАД в зависимости от пола и возраста

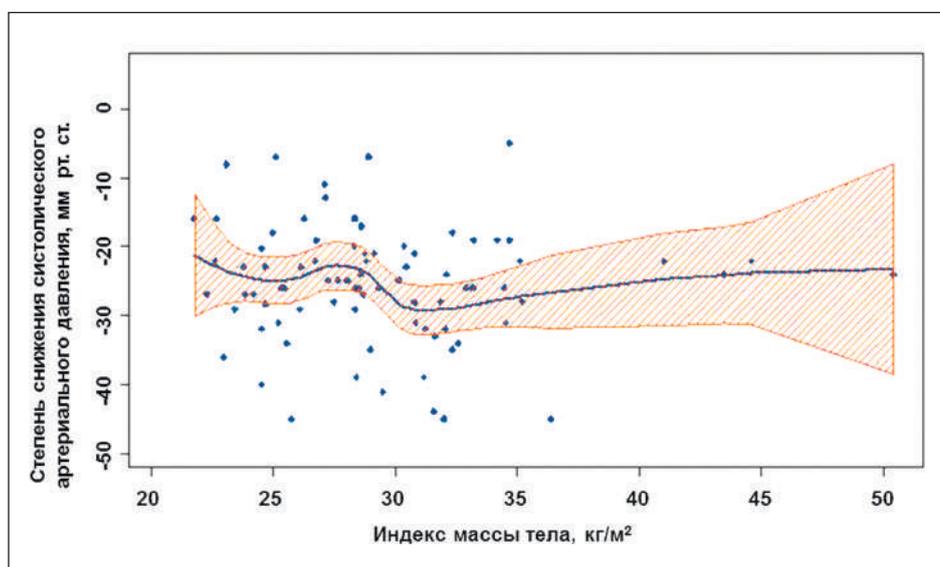
Многофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями показал значимость фактора пола ($p < 0,05$). При более детальном изучении полученных результатов выявлено, что значимость фактора пола оказалась наиболее выраженной при включении в дисперсионный анализ только группы фимасартана и визитов 3–5 (через 4, 8 и 12 недель после начала терапии) и визита 6 (4 недели после окончания терапии в исследовании). При этом в группе фимасартана на визитах 3–6 у мужчин САД было выше по сравнению с женщинами, в группе лозартана такой устойчивой тенденции не определялось. Однако и на визите 2, до начала терапии, у мужчин в группе фимасартана отмечалась тенденция к более высоким значениям САД. Для определения клинической значимости данной находки было проведено сравнение изменений САД у мужчин и женщин в группе фимасартана на визитах 3–6. Как видно из Рисунка 1, в группе фимасартана степень снижения САД у мужчин была меньше на всех визитах, в то время как в группе лозартана такой устойчивой тенденции не наблюдалось. Степень снижения САД в группе фимасартана у мужчин была меньше, чем у женщин на визите 3 на 2,3 мм рт. ст., на визите 4 на 0,7 мм рт. ст., на визите 5 на 1,4 мм рт. ст. и на визите 6 на 3,0 мм рт. ст. Смешанная линейная модель при включении визита в качестве случайного фактора показала, что на протяжении визитов 3–6 у мужчин САД было выше, чем у женщин, в среднем на 1,8 мм рт. ст. (95% ДИ от -0,3 до 3,9 мм рт. ст.). Значимость данных различий не подтвердилась (95-процентный доверительный интервал пересекает ноль). Таким образом, изменение САД в исследуемых группах не различалось у мужчин и женщин. Схожие тенденции наблюдались и в отношении ДАД (рис. 1). Степень снижения ДАД в группе фимасартана у мужчин была меньше, чем у женщин, на 0,5 мм рт. ст. на визите 3, на 0,8 мм рт. ст. на визите 4, на 0,2 мм рт. ст. на визите 5, на 2,8 мм рт. ст. на визите 6. Смешанная линейная модель при включении визита в качестве случайного фактора показала, что в среднем на протяжении визитов 3–6 у мужчин ДАД было выше, чем у женщин, на 1,1 мм рт. ст.

Рисунок 1. Изменение систолического артериального давления (а) и диастолического артериального давления (б) в популяции ИТТ со стратификацией по полу, исследуемой группе и визитам



Примечание: АД — артериальное давление; популяция ИТТ — все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала терапии. Приведены арифметические средние (квадраты) и 95-процентные доверительные интервалы для средних, рассчитанные методом бутстрэпа с 1000 повторений. Числовые значения соответствуют количеству включенных в анализ пациентов.

Рисунок 2. Степень снижения уровня систолического артериального давления в зависимости от индекса массы тела через 12 недель терапии фимасартаном (n = 89)



Примечание: кривыми отмечены сглаживающие регрессии loess с 95-процентными доверительными границами.

(95% ДИ от -1,2 до 2,2 мм рт. ст.). Значимость этих различий не подтвердилась (95-процентный доверительный интервал пересекает ноль).

Изменение САД и ДАД было относительно однородным, линейной связи с возрастом не наблюдалось ($p = 0,68$ и $p = 0,89$ соответственно).

Динамика уровня САД и ДАД в зависимости от длительности, тяжести артериальной гипер-

тензии и предшествующей антигипертензивной терапии

Исходный уровень САД на визите 2 не имел четкой связи с длительностью АГ. На визите 5 у пациентов с длительностью АГ до 3 лет отмечен несколько более выраженный ответ на терапию, однако линейной связи между переменными не наблюдалось ($r = 0,12$, $p = 0,29$ и $r = 0,07$, $p = 0,51$ для визитов 2 и 5 соответственно). Также не было вы-

явлено ассоциации между длительностью АГ и степенью снижения САД ($p = 0,73$). Схожие тенденции определялись и для ДАД.

Интересно, что степень снижения уровня САД в группе фимасартана зависела от тяжести АГ. Так, у пациентов с АГ 1-й степени среднее снижение САД составило 22 мм рт. ст., в то время как у пациентов со 2-й степенью АГ — 26 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать об избирательности антигипертензивного эффекта с подавлением только избыточной активности РААС.

До включения в исследование антигипертензивную терапию получали 55 (61,8%) пациентов в группе фимасартана и 46 (51,1%) в группе лозартана. Большинство пациентов в обеих группах получали ингибиторы АПФ — 33 (37,1%) в группе фимасартана и 30 (33,3%) в группе лозартана, сартаны — 12 (13,5%) и 9 (10,0%) соответственно, диуретики — 12 (13,5%) и 11 (12,2%), антагонисты кальция — 6 (6,7%) и 3 (3,3%), бета-блокаторы — 6 (6,7%) и 5 (5,6%) соответственно.

У пациентов с антигипертензивной терапией в анамнезе САД было выше по сравнению с больными без предшествующего лечения ($154 \pm 5,9$ против $152 \pm 5,8$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Однако степень снижения как систолического, так и диастолического АД не зависела от наличия или отсутствия приема антигипертензивных препаратов, а также характера антигипертензивной терапии до включения в исследование.

Динамика уровня САД и ДАД в зависимости от антропометрических показателей, факторов риска и других клинических и лабораторных показателей

Линейной связи между антропометрическими показателями, другими клиническими/лабораторными показателями (полный перечень исследуемых показателей на визитах приводился ранее [10]) и уровнями САД и ДАД не наблюдалось ($p > 0,05$). Однако в группе фимасартана к 5-му визиту (12 недель терапии) отмечалась тенденция к более выраженному снижению уровня САД у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² по сравнению с пациентами без ожирения ($-27,6$ против $-23,6$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,06$) (рис. 2).

Поиск факторов, ассоциированных с необходимостью повышения дозы препаратов для достижения целевого уровня АД

Антигипертензивную эффективность может отражать и количество пациентов, достигших целевого уровня АД на минимальной дозе препарата. Информация о коррекции дозы собиралась во время

визитов 3 (через 4 недели после начала терапии), 4 (через 8 недель после начала терапии) и дополнительных визитов. Для выявления факторов, связанных с недостаточным ответом пациентов на терапию и потребовавших увеличения дозы препаратов, выполнен поисковый однофакторный анализ с использованием в качестве рабочего инструмента однофакторной логистической регрессии. Зависимыми переменными послужили базовые характеристики пациентов, которые регистрировались на первом визите [10]. В анализ были включены как переменные, для которых можно было предположить логическую связь с ответом на препарат (например, исходные уровни АД), так и переменные, не имеющие такой логической связи (температура тела, рост). Это было сделано с целью проверки анализа на селективность и специфичность найденных связей. Необходимость в увеличении дозы в группе фимасартана ассоциирована с исходным САД на правой ($p < 0,01$) и левой ($p < 0,05$) руках. Связи с исходным ДАД на левой ($p = 0,99$) и правой ($p = 0,52$) руках выявлено не было. При этом до начала исследования у «ответчиков» (коррекция дозы не требовалась) среднее САД на правой руке (148,2 мм рт. ст.) и на левой руке (149,4 мм рт. ст.) было ниже, чем у «не ответчиков» (требовалось увеличение дозы) — 153,2 мм рт. ст. на правой руке ($p < 0,01$) и 153,2 мм рт. ст. на левой руке ($p < 0,05$). Различия в исходном САД подтверждались и на визите 2 — рандомизации: в среднем 152,0 мм рт. ст. у «ответчиков» и 155,5 мм рт. ст. у «не ответчиков». Таким образом, в группе фимасартана исходный уровень САД в среднем выше 152 мм рт. ст. являлся предиктором увеличения дозы препарата на последующих визитах для достижения целевого уровня АД.

С учетом выявленной тенденции более выраженного по сравнению с лозартаном антигипертензивного эффекта фимасартана у пациентов с ожирением отдельно было проанализировано влияние ИМТ на необходимость увеличения дозы препарата. Доли больных с ИМТ < 30 кг/м² и ИМТ ≥ 30 кг/м² не различались между группами (59/53 и 31/36 в группе лозартана и фимасартана соответственно, $p > 0,05$). В общей популяции исследования из 112 пациентов с ИМТ < 30 кг/м² увеличение дозы потребовалось у 29 (25,9%) пациентов в сравнении с 28 (41,8%) из 67 пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² ($p = 0,032$). Анализ влияния индекса массы тела на вероятность смены терапии показал, что для всех участников независимо от группы терапии наличие ИМТ ≥ 30 кг/м² повышало шанс увеличения дозы препаратов на любом визите практически в 2 раза: отношение шансов (ОШ) = 2,1 (95% ДИ: 1,08–3,91).

При анализе в исследуемых группах оказалось, что полученные результаты по высокой вероятности увеличения дозы на последующих визитах при ИМТ ≥ 30 кг/м² были справедливы только для группы лозартана: ОШ = 2,75 (95 % ДИ: 1,1–6,88; $p = 0,036$). Из 59 пациентов с ИМТ < 30 кг/м² в группе лозартана увеличение дозы потребовалось только у 15 (25,4 %), а из 31 больного с ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 15 (48,4 %). Фимасартан оказался одинаково эффективным у пациентов с наличием или отсутствием ожирения: ОШ = 1,50 (95 % ДИ: 0,63–3,93; $p = 0,356$). Из 53 пациентов с ИМТ < 30 кг/м² в группе фимасартана увеличение дозы потребовалось только у 14 (26,4 %), а из 31 больного с ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 13 (36,1 %). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что фимасартан обладает большей по сравнению с лозартаном антигипертензивной эффективностью у пациентов ИМТ ≥ 30 кг/м².

Устойчивой связи между другими показателями и повышением дозы препаратов не определялось.

Обсуждение

Данный дополнительный (post hoc) анализ предрегистрационного исследования фимасартана в России проводился для выявления особых характеристик пациентов, при наличии которых назначение препарата могло бы обладать преимуществами в отношении антигипертензивного эффекта. Эти данные могут оказаться полезными как для определения профиля пациентов, у которых фимасартан будет наиболее эффективен, так и для планирования дальнейших исследований.

По результатам проведенного анализа, влияния демографических (пол и возраст) показателей на антигипертензивную эффективность препаратов выявлено не было. В целом в большинстве ранее проводившихся исследований и метаанализах не отмечалось различий в эффективности основных классов антигипертензивных препаратов в половозрастных группах [1, 11–14]. В основном отмечались особенности изменения САД и ДАД с возрастом, контроля уровня АД и назначений различных классов антигипертензивных препаратов в реальной практике. Так, например, было показано, что женщины чаще получают сартаны и диуретики, в то время как мужчины — ингибиторы АПФ и антагонисты кальция. Одним из возможных объяснений является то, что у женщин чаще наблюдаются побочные эффекты последних классов препаратов — отеки на антагонисты кальция и кашель на ингибиторы АПФ [1, 11]. В связи с данными о большей частоте применения сартанов в рутинной клинической практике у женщин особого интереса заслуживают результаты по применению фимасартана в постменопаузе [15].

Известно, что распространенность АГ и факторов риска у женщин в постменопаузе резко возрастает [16], при этом среди основных механизмов повышения уровня АД рассматривается увеличение активности РААС [17]. Терапия фимасартаном в течение 3 месяцев у 991 пациентки в постменопаузе приводила к эффективному снижению уровня САД и ДАД в среднем на 20/13 мм рт. ст. соответственно, как по данным «офисных» измерений, так и по результатам самоконтроля АД, что было сопоставимо с результатами у 382 женщин в пременопаузе [15]. Важно отметить, что фимасартан не только приводит к эффективному снижению уровня АД, но и влияет на еще одну неблагоприятную, ассоциированную с худшим прогнозом характеристику самой АГ — повышенную вариабельность АД [15, 18], которая очень часто присутствует у женщин в возрасте старше 50 лет [19]. Одним из возможных объяснений может служить то, что фимасартан — это препарат с длительным периодом полувыведения (5–16 часов) в отличие, например, от лозартана (1–3 часа). В нескольких сравнительных исследованиях сартанов было показано, что препараты с длительным периодом полувыведения характеризуются лучшим профилем антигипертензивной эффективности на протяжении суток [20]. Поэтому подтвержденная по результатам настоящего анализа высокая антигипертензивная эффективность препарата у женщин, влияние на дополнительные, характерные для женщин неблагоприятные характеристики АГ [15], благоприятный профиль безопасности [10] позволяют рассматривать фимасартан как рациональный выбор для снижения уровня АД у пациенток, в том числе в период постменопаузы.

Взаимосвязи длительности и тяжести АГ, факторов риска и других клинических и лабораторных показателей, предшествующей терапии и антигипертензивной эффективности фимасартана выявлено не было. Возможно, это связано с небольшой и достаточно однородной выборкой пациентов, включенных в предрегистрационное клиническое исследование, без серьезных сопутствующих заболеваний, выраженных изменений оцениваемых параметров. При исходном уровне АД выше 152 мм рт. ст. пациентам чаще требовалось увеличение дозы фимасартана с 60 до 120 мг. Интересно, что степень снижения уровня АД была выше у больных АГ 2-й степени по сравнению с АГ 1-й степени вне зависимости от дозы фимасартана. Это может свидетельствовать о некоторой «избирательности» антигипертензивного эффекта с подавлением только избыточной активности РААС. Можно предположить, что активность РААС выше при более тяжелой АГ, следовательно, и антигипертензивный эффект будет

более выражен. В пользу этого говорит и отсутствие эпизодов избыточного снижения уровня АД на фоне терапии фимасартаном в дозе 60 и 120 мг вне зависимости от исходного уровня АД [10].

Очень интересной находкой проведенного анализа являются результаты по антигипертензивной эффективности фимасартана у лиц с ожирением. У пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² в два раза чаще требовалось повышение дозы препарата для достижения целевого уровня АД. Однако оказалось, что данное утверждение было справедливо только для группы лозартана. Фимасартан оказался одинаково эффективен у больных с наличием и отсутствием ожирения. Более того, наблюдалась тенденция к более выраженному снижению уровня АД у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² на фоне терапии фимасартаном. С учетом того, что ожирение ассоциировано с худшим контролем уровня АД, резистентностью к медикаментозной терапии [21], данные результаты заслуживают дальнейшего изучения в рамках клинических исследований. Более того, фимасартан обладает потенциальными преимуществами для лечения больных ожирением, которому часто сопутствует не только АГ, но и метаболические изменения. Это приводит к раннему развитию неалкогольной жировой болезни печени, распространенность которой в Российской Федерации достигает 37% [22, 23]. Поражение печени может влиять на эффективность биотрансформации лекарственных средств. Фимасартан является активным лекарственным средством, роль метаболизма в процессе выведения фимасартана также незначительна. Следовательно, можно ожидать сохранения ожидаемого профиля эффективности и безопасности у больных с ожирением и неалкогольной жировой болезни печени. При этом фимасартан будет не только эффективно снижать уровень АД, но и оказывать положительное влияние на состояние печени — было показано, что фимасартан активирует метаболизм свободных радикалов посредством сигнального пути PPAR β -AMPK-PGC-1 α , а также подавляет синтез жирных кислот, воспаление (фактор некроза опухоли альфа) и приводит к повышению уровня адипонектина [24].

Ограничения

Результаты дополнительного (post hoc) анализа достаточно однородной и небольшой группы пациентов, соответствующих критериям включения в предрегистрационное исследование, требуют проверки на большей и разнообразной выборке пациентов с АГ.

Заключение

Дополнительный анализ показал, что фимасартан и лозартан одинаково эффективны у мужчин и женщин, в различных возрастных группах, при различной тяжести и длительности заболевания и факторах риска. Однако полученные результаты позволяют предположить, что фимасартан может обладать большей антигипертензивной эффективностью у пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Финансирование исследования и конфликт интересов / Finance and conflict of interest

Дополнительный статистический анализ проводился при поддержке компании АО «Р-Фарм». / Additional statistical analysis was supported by the company P-Pharm.

Список литературы / References

1. Qvarnstrom M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselstrom Y, Bostrom K et al. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11): 1955–64. doi:10.1097/MD.0000000000004908
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
3. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination. ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine.* 2016;95(30): e4071. doi:10.1097/MD.0000000000004071
4. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(2):131–40.
5. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig.* 2007;27(11):735–53.
6. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess.* 2003;7(31):49–58.
7. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, Fernandez C, Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2007;25(7):1327–36.
8. Smith DH. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs.* 2008;68(9):1207–25.
9. De'zsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(4):255–266. doi:10.1007/s40256-016-0165-4
10. Звартау Н. Э., Конради А. О., Корнева Е. В., Бессонова Н. А., Болдуева С. А., Егорова Л. П и др. Сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана и лозартана при артериальной гипертензии 1–2-й степени. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(2):204–216. doi: http://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-

2-204-216 [Zvartau NE, Konradi AO, Korneva EV, Bessonova NA, Boldueva SA, Egorova LP et al. Efficacy and safety of fimasartan, a new angiotensin-receptor blocker, compared to losartan in mild-to-moderate hypertension, Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):204–216. doi: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-2-204-216>. In Russian].

11. Keyhani S, Scobie JV, Hebert PL, McLaughlin MA. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension*. 2008;51(4):1149–55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107342

12. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789–98. doi: 10.1038/ajh.2008

13. Journath G, Hellenius ML, Petersson U, Theobald H, Nilsson PM, Hyper QSGS. Sex differences in risk factor control of treated hypertensives: a national primary healthcare-based study in Sweden. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil*. 2008;5(3):258–62. doi:<https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f37a45>

14. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, Hjerpe P, Hasselström J, Wettermark B et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(12):882–90. doi:10.1016/j.jash.2014.08.015

15. Kim S, Joo S, Shin M, Kim C, Cho E, Sung K et al. Clinic and home blood pressure lowering effect of an angiotensin receptor blocker, fimasartan, in postmenopausal women with hypertension. *Medicine*. 2016;95(22): e3764. doi:10.1097/MD.0000000000003764

16. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(3):254–260. doi:10.1007/s11906-012-0260-0

17. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff J. Postmenopausal hypertension: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2010;56(3):359–363. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152975

18. Shin M, Kang D, Kim C, Cho E, Sung K, Kanget S et al. Fimasartan for independent reduction of blood pressure variability in mild-to-moderate hypertension. *Drug Design, Develop Ther*. 2016;10:1573–1580. doi:10.2147/DDDT.S107433

19. Kato T, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Hara A, Obara T et al. Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):980–986. doi:<https://doi.org/10.1038/ajh.2010.94>

20. Mallion J, Siche J, Lacourciere Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1999;13(10):657–664.

21. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ et al. Clinical differences between resistant hypertensive patients and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211–6. doi:10.1097/HJH.0b013e328353634e

22. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев В. С., Трухманов С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(56):31–38. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev VS, Truhmanov S, Blinov DV, Palgova LK et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patient setting in Russia: results of DIREG 2 study. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(56):31–38. In Russian].

23. Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016; (6):73–79. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79 [Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic non-infectious diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):73–79. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79. In Russian].

24. Lee Y, Jang Y, Han Y et al. Fimasartan ameliorates nonalcoholic fatty liver disease through PPAR and regulation in hyperlipidemic and hypertensive conditions. *PPAR Res*. 2017: Article ID 8048720: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8048720>.

Информация об авторах

Звартан Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных средств, руководитель организационно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

Вербицкая Елена Владимировна — доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующая отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России;

Галанкин Тимофей Леонидович — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

Хозяинова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, медицинский советник АО «Р-Фарм» Медицинского департамента;

Самсонов Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, медицинский директор АО «Р-Фарм» Медицинского департамента.

Author information

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Biomedical Research Department, Head, Organizational and Methodological Department, Head Almazov National Medical Research Centre; Translational Medicine Institute, Senior Researcher, ITMO University;

Elena V. Verbitskaya, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Associate Professor; Department of Pharmacoepidemiology and Biostatistics, Head, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg;

Timophei L. Galankin, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Assistant, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of RAS; the Deputy General Director General of Science, Almazov National Medical Research Centre; Translational Medicine Institute, Head, ITMO University;

Natalya Yu. Khozyainova, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Adviser, Clinical Development & Medical Affairs of the JSC R-Pharm Medical Department;

Mikhail Yu. Samsonov, MD, PhD, Chief Medical Officer, JSC R-Pharm Medical Department.

КАНАРБ

Фимасартан таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг и 120 мг № 30

Уверенный контроль



- Высокая афинность к АТ1-рецепторам*
- Способствует достижению стабильного и гладкого профиля АД в течение 24 часов²
- Не имеет дженериков в России



*минимальная средняя ингибирующая концентрация по сравнению с телмисартаном, азилсартаном, олмесартаном, валсартаном, ирбесартаном³

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Показания к применению: Артериальная гипертензия 1 и 2 степени.
Способ применения и дозы: рекомендуемая начальная доза - 60 мг один раз в сутки вне зависимости от приема пищи; доза может быть увеличена до 120 мг один раз в сутки.
Противопоказания: пациенты с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата; беременные или планирующие беременность женщины и женщины в период грудного вскармливания; пациенты, находящиеся на гемодиализе (отсутствует опыт применения); средне-тяжелые и тяжелые нарушения функции печени; пациенты с обструкцией желчевыводящих путей; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек; пациенты с диабетической нефропатией, принимающие ингибиторы АПФ; пациенты с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет.
С осторожностью: при снижении объема циркулирующей жидкости или солевого истощении; почечной недостаточности; реноваскулярной гипертензии; у пациентов со стенозом аортального или митрального клапана, обструктивной или гипертрофической кардиомиопатией; первичном гиперальдостеронизме; гиперкальциемии; у пациентов пожилого возраста; при одновременном применении препаратов лития; ишемической болезни сердца; цереброваскулярной болезни.

Побочное действие: головная боль, головокружение, обморок, седация, мигрень, диспепсия, тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, астения, повышение активности печеночных трансаминаз, тромбоцитопения, мышечные подергивания или скованность, кожный зуд, локализованная крапивница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению, доступна для ознакомления на сайте Минздрава РФ http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e457cf62-04fe-47ed-8fbe-1c3030beb04b&t=b2386182-a11e-435c-8108-051cc10a9e6f

Список литературы: 1. Lee H et al. Clin Ther 2012; 34: 1273-89/ Ли Х и другие. Клиническая терапия, 2012; 34: 1273-89. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Канарб для медицинского применения МЗ РФ. 3. Choi MJ et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2013; 23(16): 4540-46/ Чой МДжи и другие. Биоорганические и лекарственные химические письма. 2013; 23(16): 4540-46. 4. Kim TW et al. Bioorg Med Chem Lett. 2012; 22(4): 1649-1654/ Ким ТВ и другие. Биоорганические и лекарственные химические письма. 2012; 22(4): 1649-1654. 5. Ojima M et al. J Pharmacol. Exp. Ther. 2011; 336: 801-808/ Оджима М и другие. Журнал фармакологии и экспериментальной терапии, 2011; 336: 801-808. 6. Kim JH et al. Arch Pharm Res. 2012; 35(7): 1123-1126/ Ким ДжиХ и другие. Архивы фармакологических исследований. 2012; 35(7): 1123-1126.
Дата выпуска рекламы: январь 2018

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «Р-Фарм»

Россия, 123154, г. Москва,
ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел.: +7 (495) 956-79-37,
факс: +7 (495) 956-79-38,
www.r-pharm.com



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.33-053.9:615.22

Новые возможности улучшения контроля систолического артериального давления у пациентов пожилого возраста: в фокусе фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина

Ю. В. Котовская, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Контактная информация:
Котовская Юлия Викторовна,
ФГБОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова» Минздрава
России — «РГНКЦ»,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

*Статья поступила в редакцию
25.01.18 и принята к печати 12.02.18.*

Резюме

Целевое артериальное давление (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) достигается лишь в 30% случаев. Наиболее сложно достичь эффективного снижения АД у пациентов старших возрастных групп. При этом известно, что систолическое АД (САД) у лиц 55 лет и старше является наиболее сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений. Эффективными препаратами для снижения САД и пульсового давления (ПД) являются тиазидоподобные диуретики (ТД) и антагонисты кальция (АК). Свое положительное действие препараты доказали и в отношении аортального АД, повышение которого связано с высокой жесткостью артериальной стенки и типично для пожилых людей. Комбинация ТД и АК относится к рекомендуемым согласно современным алгоритмам и руководствам по АГ, однако в связи с отсутствием фиксированной комбинации она не находила широкого клинического применения. Современные данные по эффективности и безопасности индапамида-ретард и амлодипина позволяют утверждать, что их комбинация может стать альтернативным вариантом лечения больных АГ, особенно у пациентов с высоким САД и ПД, у пациентов пожилого возраста и других групп пациентов с высокой жесткостью артериальной стенки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, старение, сердечно-сосудистый риск, гериатрия

Для цитирования: Котовская Ю. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Новые возможности улучшения контроля систолического артериального давления у пациентов пожилого возраста: в фокусе фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):120–126. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-120-126

New opportunities to improve systolic blood pressure control in elderly patients: focus on indapamide SR/amlodipine fixed dose combination

Yu. V. Kotovskaya, E. N. Dudinskaya, O. N. Tkacheva
Pirogov Russian National Research Medical University —
Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

Corresponding author:
Yuliya V. Kotovskaya, Pirogov Russian
National Research Medical University,
16 1 Leonova street,
Moscow, 129226 Russia.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

Received 25 January 2018;
accepted 12 February 2018.

Abstract

Objective. Target blood pressure (BP) is achieved only in 1/3 of patients with arterial hypertension (HTN). The target is most difficult to achieve in elderly patients. Systolic BP (SBP) in elderly patients is the strongest prognostic factor of cardiovascular complications. Thiazide/thiazide-like diuretics and calcium antagonists are effective drugs for reducing SBP and pulse pressure (PP). They also show positive impact on aortic BP, which is associated with high arterial stiffness and is common in elderly people. The combination of a thiazide diuretic and a calcium antagonist is recommended by the current algorithms and guidelines for HTN, but due to the lack of a fixed combination, it has not yet been widely applied in clinical routine practice. Recent data on the efficacy, safety of indapamide retard and amlodipine suggest that their combination may become an alternative treatment option for HTN patients, especially in patients with high SBP and PP, in elderly patients and other groups of patients with high arterial stiffness.

Key words: arterial hypertension, elderly, aging, cardiovascular risk, geriatrics

For citation: Kotovskaya YuV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. New opportunities to improve systolic blood pressure control in elderly patients: focus on indapamide SR/amlodipine fixed dose combination. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):120–126. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-120-126

Высокое артериальное давление (АД) — один из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них [1]. Снижение уровня АД связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижения функции почек [2, 3]. Однако, несмотря на доступность современных хорошо переносимых антигипертензивных препаратов, эффективный контроль АД достигается лишь у 1/3 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [4]. Особенно сложно достигать контроля систолического АД (САД) у пациентов старше 55 лет [5], то есть у тех пациентов, у которых САД является

более сильным прогностическим фактором в отношении ССЗ и ССО.

Выбор антигипертензивных препаратов с учетом особенностей артериальной гипертензии у пожилых пациентов

Ввиду того, что с возрастом САД непрерывно увеличивается, а диастолическое АД (ДАД) снижается, растет пульсовое давление (ПД), типичным для пожилого человека является наличие АГ с высоким САД и высоким ПД [6].

Повышение САД с возрастом связано, прежде всего, с повышением жесткости аорты — законо-

мерным проявлением старения сердечно-сосудистой системы. В результате повышается скорость пульсовой волны и увеличивается аугментация центрального САД за счет раннего появления отраженной волны в аорте, уменьшается амплификация САД от аорты к периферическим артериям.

Разница между САД и ДАД, или пульсовое АД, — широко используемый и легко оцениваемый при клиническом измерении АД параметр жесткости артерий. Ригидность артериальной стенки — не только ключевой фактор повышения САД с возрастом, но и независимый предиктор ССЗ и смерти от них, фактор, ассоциированный с недостаточным контролем САД и резистентной АГ, главная детерминанта повышения центрального САД, которое оказывает непосредственное повреждающее действие на органы-мишени [7–11]. Снижение центрального САД может быть способом уменьшения жесткости сосудистой стенки или модификацией отраженной волны, чтобы «синхронизировать» ее с прямой волной. Повлиять на эластические компоненты артериальной стенки сложно, особенно у пожилых пациентов, и для улучшения эластичности сосудов требуется длительная терапия. Модификация же отраженной волны достигается быстро и также приводит к снижению центрального САД [9, 12]. Антигипертензивные препараты, обладающие выраженными свойствами вазодилататора, особенно эффективны в отношении уменьшения аугментации за счет уменьшения отраженной волны. Согласно этой концепции, у пациентов с изолированной систолической АГ в нескольких исследованиях изучалось влияние различных классов антигипертензивных препаратов на ПД (в том числе центральное), и результаты большинства из них указывают, что антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики (ТД) являются эффективными препаратами для снижения центрального АД [12–14].

Еще одним важным фактором патогенеза АГ в пожилом возрасте, помимо повышения артериальной жесткости, является снижение активности ренина плазмы (АРП), что приводит к развитию так называемой Na^+ -объем-зависимой АГ, при которой особенно эффективны ТД [11].

Таким образом, патофизиологические изменения, приводящие с возрастом к повышению САД, создают базис для высокой эффективности дигидропиридиновых АК и ТД/тиазидоподобных диуретиков: первые являются одними из наиболее эффективных средств для снижения жесткости артерий, уменьшения центрального САД и его аугментации в отсутствие зависимости АД-снижающего эффекта от АРП, а эффективность вторых во многом обусловлена низкой АРП и формированием Na^+ -объем-

зависимой АГ. Препараты обоих классов снижают ПД и центральное САД. ТД/тиазидоподобные диуретики и АК рекомендованы в качестве средств выбора для лечения АГ с высоким САД у пациентов пожилого возраста.

Комбинация антагониста кальция и тиазидного/тиазидоподобного диуретика: доказательная база и место в современных рекомендациях по артериальной гипертензии

Для достижения и поддержания контроля АД нередко требуется комбинированная терапия. Эта стратегия лечения занимает прочные позиции в современных рекомендациях по АГ. Общеизвестными недостатками свободных комбинаций антигипертензивных препаратов являются возможное субоптимальное сочетание препаратов и их доз, а также отрицательное влияние на приверженность пациентов к длительному лечению. Фиксированные комбинации антигипертензивных средств позволяют решить эти проблемы.

В 2013 году перечень рекомендованных комбинаций, к которым традиционно относят сочетания блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с ТД или АК, пополнился комбинацией АК и ТД/тиазидоподобного диуретика [15]. Основанием для таких изменений стали результаты рандомизированных контролируемых исследований, прежде всего, VALUE и FEVER [16, 17]. Эта комбинация является хорошим вариантом для пациентов с АГ и низкой АРП, у которых не достигнут достаточный контроль АД на фоне лечения блокатором РААС [18]. Метаанализ 4 исследований с включением 30 791 пациента показал, что по сравнению с другими комбинациями комбинация АК/ТД (тиазидоподобный диуретик) приводит к снижению риска развития инфаркта миокарда на 17% (отношение рисков (ОР) 0,83 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,73 до 0,95), инсульта на 23% (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,92) и сопоставимо эффективна в отношении снижения общей (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,75 до 1,06) и сердечно-сосудистой (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,71 до 1,10) смертности [19].

Имеются достаточно обоснованные предположения, что в основе снижения риска развития инфаркта миокарда и инсульта, отмеченного в данном метаанализе, лежит единый механизм, связанный со снижением центрального САД. Аргументом в пользу такого предположения являются результаты исследования ASCOT, в котором большее снижение центрального САД при равном снижении САД в плечевой артерии, отмеченные у пациентов, которые получали терапию, основанную на амлодипине, по сравнению с терапией, основанной

на β -адреноблокаторе, внесло вклад в различия по основным исходам, включая коронарные осложнения, инсульт и смерть от всех причин [20].

С учетом повышенного риска развития инсульта у пожилых пациентов с высоким САД (в том числе с изолированной систолической АГ) именно эта группа пациентов потенциально может получить наибольшую выгоду от применения комбинации АК и ТД/тиазидоподобного диуретика. Метаанализ 80 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности с включением 10 818 пациентов показал, что лечение индапамидом-ретард было наиболее эффективно для снижения САД (-22 мм рт. ст.), а амлодипин был эффективнее 11 из 15 других препаратов (-16 мм рт. ст.) [21].

Важно отметить, что в отличие от гидрохлоротиазида, индапамид-ретард продемонстрировал метаболическую нейтральность в различных группах пациентов, оказывая лишь небольшое влияние на уровни глюкозы, липидов и на функцию почек [22–24]. Фактически у пациентов с нарушенной функцией почек индапамид повышал клиренс креатинина [25, 26].

Не менее важным фактом является хороший профиль переносимости комбинации АК и ТД/тиазидоподобного диуретика. Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании этого режима антигипертензивной терапии считаются гипокалиемия и отеки лодыжек. Гипокалиемия ассоциирована с повышением нарушений ритма сердца. Однако контролируемые исследования не выявили повышения частоты желудочковой тахикардии даже при использовании высоких доз гидрохлоротиазида (100 мг/сут) [27]. В подтверждение этого наблюдения результаты уже упомянутого метаанализа показали, что нарушения ритма сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния встречались с той же или даже меньшей частотой у пациентов, получавших комбинацию АК и ТД, по сравнению с другими комбинированными режимами [19]. Отеки лодыжек — достаточно частое нежелательное явление у пациентов, получающих АК. Комбинация АК с ТД/тиазидоподобным диуретиком может снижать частоту развития отеков. Так, в исследовании с включением более 190 пациентов, получавших фиксированную комбинацию АК и индапамида-ретард, частота развития отеков была очень низкой [28].

Таким образом, убедительны данные, которые позволяют предполагать высокую эффективность и безопасность комбинированной терапии АК и ТД/тиазидоподобным диуретиком. Однако этот подход был не очень распространен, поскольку

до недавнего времени отсутствовала фиксированная комбинация представителей этих классов антигипертензивных препаратов. В настоящее время появилась первая такая комбинация, которая объединяет индапамид-ретард в дозе $1,5$ мг и амлодипин в дозе 5 – 10 мг. Оба препарата имеют обширную доказательную базу по эффективности для снижения как АД, так и риска развития ССО и cerebrovascularных осложнений, в разных популяциях пациентов. В метаанализе с включением 160 000 пациентов с АГ амлодипин и индапамид-ретард были двумя из трех антигипертензивных препаратов, существенно снижавших общую смертность [29], что подчеркивает потенциальную высокую клиническую ценность именно этой комбинации.

Итак, профили эффективности и безопасности индапамида-ретард и амлодипина таковы, что их комбинация может стать альтернативным вариантом лечения АГ. Первая фиксированная комбинация АК и ТД создана именно на основе индапамида-ретард, что позволяет сохранить все преимущества этого препарата.

Комбинации индапамида-ретард и амлодипина: клиническая эффективность и безопасность

Ряд клинических исследований демонстрирует эффективность комбинированного назначения индапамида-ретард и амлодипина. Так, в исследовании NATIVE, в котором изучалась возможность улучшения контроля АГ путем дополнительного назначения индапамида-ретард к антигипертензивным препаратам разных классов, была включена и подгруппа пациентов с легкой/умеренной АГ, получавших амлодипин. Результатом добавления индапамида-ретард к амлодипину через 3 месяца стало дополнительное снижение САД на 33 мм рт. ст. и достижение целевого уровня САД у 84% [22].

О долгосрочной антигипертензивной эффективности и безопасности комбинации индапамид-ретард/амлодипин по сравнению с комбинацией эналаприл/амлодипин свидетельствуют результаты исследования NESTOR. В этом исследовании участвовали 570 пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией. Средний возраст группы наблюдения составил чуть больше 60 лет, более 35% пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Длительность наблюдения составляла 52 недели [30]. Согласно дизайну этого двойного слепого рандомизированного исследования, амлодипин 5 – 10 мг/сут назначался дополнительно к индапамиду-ретард $1,5$ мг/сут или эналаприлу 10 мг/сут. В общей сложности амлодипин в дозе 5 мг/сут получили 135 пациентов в группе индапамида-ретард и 156 пациентов

в группе эналаприла, амлодипина 10 мг/сут — 62 и 77 пациентов соответственно. По окончании 6-недельной монотерапии АД было сходным в группах рандомизации и составляло $154 \pm 13 / 91 \pm 8$ мм рт. ст. в группе индапамида-ретард/амлодипина и $155 \pm 12 / 90 \pm 8$ мм рт. ст. в группе эналаприла/амлодипина. В конце периода наблюдения отмечалась более выраженная антигипертензивная эффективность индапамида-ретард/амлодипина (по сравнению с исходным уровнем снижение АД составило $26 \pm 13 / 14 \pm 9$ мм рт. ст.), чем эналаприла/амлодипина ($21 \pm 14 / 11 \pm 9$ мм рт. ст.); различие между группами составило для САД 4 ± 1 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и 2 ± 1 мм рт. ст. для ДАД ($p = 0,08$).

Целевое АД было достигнуто у 51,5% пациентов в группе индапамида-ретард/амлодипина и у 45,7% — в группе сравнения. Повышение дозы амлодипина с 5 до 10 мг сопровождалось дальнейшим более выраженным постепенным снижением САД в группе индапамида-ретард/амлодипина (-12 ± 2 мм рт. ст.) по сравнению с таковым в группе эналаприла/амлодипина 10 мг (-8 ± 2 мм рт. ст.). Частота достижения целевого АД в подгруппе, получавшей амлодипин 10 мг, составила 50 и 45,8% соответственно. Преимущество комбинации индапамид-ретард/амлодипин было значимым и при АГ 2-й и 3-й степени. В обеих группах лечения клиренс креатинина и уровень натрия в крови незначительно снижались, тогда как уровень глюкозы натощак повышался без различия между группами. Ожидаемо, что в группе диуретика наблюдалось небольшое повышение уровня мочевой кислоты (28 против 2 мкмоль/л в группе эналаприла; $p = 0,003$) и снижение уровня калия в сыворотке крови ($-0,29$ против $0,07$ ммоль/л; $p < 0,0001$). Параметры липидного состава крови не изменились и не различались в сравниваемых группах. Что касается микроальбуминурии, то отношение альбумин/креатинин в моче снизилось на 40,3% в группе индапамида-ретард/амлодипина и на 44,4% в группе эналаприла/амлодипина. Различия между группами были статистически незначимы. Лечение хорошо переносилось в обеих группах, значимых различий по частоте нежелательных явлений не было. Таким образом, применение комбинации индапамид-ретард/амлодипин у больных АГ с сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией приводило к большему снижению САД по сравнению с комбинацией эналаприл/амлодипин независимо от степени АГ, а профиль безопасности и переносимости двух режимов лечения был сопоставим.

Эффекты фиксированной комбинации индапамида-ретард/амлодипина 1,5/5 мг в отношении

снижения и достижения контроля АД и частоты нежелательных явлений в условиях амбулаторного лечения изучались в многоцентровом открытом проспективном исследовании IV фазы EFFICIENT [28]. В это 45-дневное исследование включались пациенты с АД $> 140/90$ мм рт. ст. на фоне предшествующей монотерапии АК или пациенты с впервые диагностированной АГ 2–3-й степени. У пациентов, получавших монотерапию АК, предшествующая терапия отменялась, и всем пациентам на 45 дней назначалась фиксированная комбинация индапамида-ретард/амлодипина 1,5/5 мг. В исследование были включены 196 пациентов, средний возраст которых составил 52,3 года, из них 51% женщин. Пациенты, ранее получавшие лечение, составляли 55%, у менее 45% пациентов АД не контролировалось при монотерапии АК.

У 65% имелась АГ 2-й (59%) или 3-й (6%) степени, исходное АД составляло $160,2 \pm 15,1 / 97,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. У 16% пациентов был СД 2-го типа. Выбыли из исследования 18 (9%) пациентов (отсутствие эффективности у 1, головокружение у 2, другие причины у 2, потеря связи у 13). Применение фиксированной комбинации индапамида-ретард/амлодипина привело к снижению АД на $16,7/10,9$ мм рт. ст. через 15 дней и на $28,5/15,6$ мм рт. ст. через 45 дней. У пациентов с неконтролируемым АД на фоне предшествующей монотерапии АК (чаще всего амлодипин 5 мг) АД снизилось на $22,0/13,1$ мм рт. ст. через 45 дней. Снижение АД у пациентов с АГ 2-й степени составило $33,1/18,4$ мм рт. ст., с АГ 3-й степени — $51,2/20,3$ мм рт. ст. У 85% пациентов был достигнут контроль АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) после 45 дней лечения, при этом соответствующий показатель у пациентов с ранее неконтролируемой АГ составил 82%, а у пациентов, ранее не получавших лечение, — 87% [28]. Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 (2%) пациентов. У 2 (1%) из них отмечалось головокружение, приведшее к отмене лечения, и 1 ($< 1\%$) жаловался на слабость. Других побочных эффектов, в частности, отека голеней, зарегистрировано не было.

После 45 дней лечения не отмечалось клинически значимых изменений лабораторных параметров, включая уровень глюкозы в плазме натощак, калия и натрия в сыворотке, показателей липидного состава крови. Таким образом, у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей монотерапии АК или у пациентов с ранее не леченной АГ 2-й или 3-й степени фиксированная комбинация индапамида-ретард/амлодипина эффективно снижала АД, особенно САД, была безопасна и хорошо переносилась.

Заключение

Комбинация ТД и АК представляется обоснованной, эффективной и безопасной альтернативой в лечении пациентов с высоким САД и высоким пульсовым АД. В основе повышения САД у пациентов пожилого возраста лежат рост жесткости артериальной стенки и снижение АРП. Комбинированное применение АК и ТД позволяет воздействовать на оба механизма, приводя к значительному снижению не только периферического, но и центрального САД. Длительный клинический опыт применения индапамида-ретард и амлодипина, их доказанная эффективность в отношении снижения частоты развития ССО и цереброваскулярных осложнений, а также общей смертности, хороший профиль переносимости делают использование этой комбинации особенно перспективным. Появление первой фиксированной комбинации ТД и АК — индапамида-ретард и амлодипина (ТН: Арифам, Сервье, Франция) — объединяет уникальный терапевтический потенциал компонентов, значительно расширяет возможности врача для достижения эффективного контроля АД, прежде всего, САД.

Финансирование / Financial support

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The publication is supported by the Company Servier (France).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527–1535.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in Patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. In: Swales J.D., eds. *Textbook of Hypertension*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications. 1994;1156–1164.
4. Mohan V, Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R. Prevalence, awareness and control of hypertension in Chennai — The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-52). *J Assoc Physicians India*. 2007;55:326–332.
5. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30(6):1065–1074.
6. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371(9631):2219–2221.
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.
8. O'Rourke MF. Isolated systolic hypertension, pulse pressure, and arterial stiffness as risk factors for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(3):204–211.
9. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Богомаз А. В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние (1-адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2015;55(12):11–16. doi:http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.11–16. [Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Bogomaz AV. The Fixed Combination of amlodipine and bisoprolol eliminates the effect of (1-blockers on central pulse wave in patients with arterial hypertension. *Kardiologiia*. 2015;55(12):11–16. doi: http://dx.doi.org/10.18565/car-dio.2015.12.11–16. In Russian].
10. von Arx R, Rexhaj E, Allemann Y, Moschovitis A, Windecker S, Meier B, et al. Lack of blood pressure lowering effect of renal denervation in a drug-naive patient with pronounced arterial stiffening. *Am J Med*. 2014;127(9):3–4.
11. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434–2506.
12. Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens* 2013;26(8):1045–1052.
13. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009;54(2):409–413.
14. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118–123.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
16. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2157–2172.
17. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022–2031.
18. Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):324–334.
19. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, Stefanini GG, Scherrer U. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(3):193–9. doi:10.1111/jch.12462
20. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213–1225.

