

**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

О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (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)

Шапино 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

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

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

Almazov National Medical Research Centre

**First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg**

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Moiseeva O. M. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
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)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

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

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

The Journal is 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

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:

- 264** Лунева Е. Б., Малев Э. Г., Панкова И. А., Земцовский Э. В. **Медикаментозная терапия при аневризме грудного отдела аорты**
- 272** Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А., Кабурова А. Н. **Оценка уровня галектина-3 у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне метаболического синдрома**
- 281** Заславская Е. Л., Ионин В. А., Нифонтов С. Е., Морозов А. Н., Яшин С. М., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. **Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом?**
- 293** Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Гусева Е. С., Смоляков Ю. Н., Файн И. В. **Адгезивная молекула JAM-A и патогенетические механизмы формирования гипертонической болезни**
- 303** Ибрагимова Х. И., Маммаев С. Н., Омарова Д. А. **Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии**
- 309** Саковская А. В., Невзорова В. А., Коцюрбий Е. А., Костив Р. Е., Бродская Т. А., Репина Н. И. **Содержание адипокинов в сыворотке крови и экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в мышечной ткани артерий у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста**
- 321** Сергеева В. В., Родионова А. Ю. **Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: клинико-экспертные параметры, категории ограничения жизнедеятельности и аспекты реабилитации**
- 331** Свеклина Т. С., Куликов А. Н., Мациевская Г. К., Густайнис К. Р. **Артериальная гипертензия у пациентки с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу) и АА-амилоидозом: описание клинического случая**

Content:

- 264** Luneva E. B., Malev E. G., Pankova I. A., Zemtsovsky E. V. **Medical therapy in patients with thoracic aortic aneurism**
- 272** Drapkina O. M., Shepel R. N., Deeva T. A., Kaburova A. N. **Evaluation of galectin-3 in patients with left ventricular hypertrophy and metabolic syndrome**
- 281** Zaslavskaya E. L., Ionin V. A., Nifontov S. E., Morozov A. N., Yashin S. M., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. **Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome?**
- 293** Kuznik B. I., Davydov S. O., Stepanov A. V., Guseva E. S., Smolyakov Y. N., Fine I. V. **The junctional adhesion molecule-A (JAM-A) and pathogenetic mechanisms of essential hypertension**
- 303** Ibragimova Kh. I., Mammaev S. N., Omarova J. A. **Gender-specific regulation of blood pressure and antihypertensive treatment**
- 309** Sakovskaia A. V., Nevzorova V. A., Kotsyurbiy E. A., Kostiv R. E., Brodskaya T. A., Repina N. I. **Serum adiponectin and expression of adiponectin receptor 1 in the arterial muscular tissue in young and middle-aged hypertensive patients**
- 321** Sergeeva V. V., Rodionova A. U. **Hypertension associated with metabolic syndrome: clinical expert parameters, disability and aspects of rehabilitation**
- 331** Svekлина T. S., Kulikov A. N., Matsievskaya G. K., Gustaynis K. R. **Arterial hypertension in a patient with nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease) and AA amyloidosis: a case report**

Содержание:

Content:

- 339** Золотницкая В. П., Власов Т. Д., Амосов В. И., Лукина О. В., Агафонов А. О.
Механизмы компенсации повышения давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких
- 351** Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О.
Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд
- 359** Никулина Н. Н. **Оценка эффективности перевода с генерических блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на периндоприла аргинин у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы «ОТЛИЧИЕ»**
- 369** Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А.
Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска

- 339** Zolotnitskaya V. P., Vlasov T. D., Amosov V. I., Lukina O. V., Agafonov A. O.
Mechanisms for compensation of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease
- 351** Ionov M. V., Zvartau N. E., Konradi A. O.
First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension
- 359** Nikulina N. N. **The effectiveness of the replacement of generic blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system by perindopril arginine in patients with uncontrolled blood pressure: the results of the regional program “DIFFERENCE”**
- 369** Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Hripaeva V. J., Palashkin R. V., Popova E. A.
Metabolic syndrome and kidney: nephroprotection and reduction of cardiovascular risk



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Артериальная гипертензия» за 2018 год, который традиционно посвящен актуальным вопросам диагностики и лечения артериальной гипертензии. Важным событием этого года является презентация на 28-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике новых рекомендаций ESH/ESC по диагностике и ведению пациентов с данной патологией. Основные изменения, внесенные в такие разделы рекомендаций, как диагностика, стратификация сердечно-сосудистого риска, целевые показатели артериального давления и терапия артериальной гипертензии, отражены в пресс-релизе, опубликованном в этом номере.

По мнению редакции, особого внимания заслуживают публикации, связанные с изучением механизмов поражения органов-мишеней у пациентов с метаболическим синдромом, а также перспективы их медикаментозной коррекции и реабилитации в условиях ограничения жизнедеятельности. Большой раздел посвящен изучению патогенеза артериальной гипертензии, поиску новых биомаркеров

и влиянию гендерных особенностей на течение заболевания и выбор оптимальной терапевтической тактики. Надеемся, что интерес вызовут и публикации о современных принципах медикаментозной терапии больных с аневризмой грудного отдела аорты и особенностях течения артериальной гипертензии при аортоартериите.

Редакционная коллегия благодарит всех своих читателей за поддержку и надеется, что опубликованные в номере статьи заинтересуют врачей различных специальностей и будут им полезны в научной и практической деятельности.

С уважением,

член редколлегии журнала,
заведующая научно-исследовательским
отделом некоронарогенных заболеваний
сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук
О. М. Моисеева

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.132-007.64-085

Медикаментозная терапия при аневризме грудного отдела аорты

Е. Б. Лунева¹, Э. Г. Малев¹,
И. А. Панкова¹, Э. В. Земцовский^{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 «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лунева Екатерина Борисовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-49.
E-mail: luneva_eb@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
22.06.17 и принята к печати 29.01.18.

Резюме

Аневризма грудного отдела аорты любого генеза традиционно считается патологией, подлежащей хирургической коррекции. На хирургическое лечение (протезирование или эндоваскулярное лечение) пациенты направляются при достижении размеров аорты 50–55 мм. В то же время тактика кардиолога и консервативное лечение пациентов, которые еще не подлежат хирургическому вмешательству, до сих пор недостаточно освещены в современной литературе и рекомендациях. Основной целью медикаментозной терапии аневризмы грудного отдела аорты считается снижение гемодинамического удара на пораженный участок аорты, а также коррекция факторов риска и лечение фоновой патологии, к которой относятся ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и другие. Поскольку вопросы медикаментозной терапии данной патологии недостаточно разработаны, ее подбор сложен для практикующего врача. В данном обзоре литературы рассмотрены основные группы препаратов и их эффективность у пациентов с расширением грудного отдела аорты, возникшим вследствие различных причин (атеросклеротического генеза, на фоне генетической патологии — синдрома Марфана, синдрома Лойса–Дитца и других). На данный момент нет групп препаратов, которые можно отнести к препаратам «первой линии», и только для пациентов с генетической патологией, с учетом большой доказательной базы, рекомендовано использование β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: аневризма аорты, синдром Марфана, медикаментозная терапия

Для цитирования: Лунева Е. Б., Малев Э. Г., Панкова И. А., Земцовский Э. В. Медикаментозная терапия при аневризме грудного отдела аорты. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):264–271. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-264-271

Medical therapy in patients with thoracic aortic aneurism

E. B. Luneva¹, E. G. Malev¹,

I. A. Pankova¹, E. V. Zemtsovsky^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina B. Luneva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-49.
E-mail: luneva_eb@almazovcentre.ru

Received 22 June 2017;
accepted 29 January 2018.

Abstract

Aneurysm of the thoracic aorta of any origin is traditionally considered a pathology for surgical correction. Traditionally the patients are referred for the surgery (prosthetics or endovascular treatment) when thoracic aorta diameter achieves 50–55 mm. However, the management strategy and conservative treatment in case of the smaller aorta dilations are not well elucidated in epy guidelines. The medication therapy aims at the decrease of the hemodynamic stress in the aortic wall, as well as at the correction of risk factors and accompanying diseases, including coronary heart disease, diabetes mellitus, hypertension, etc. Since drug therapy of this pathology is not sufficiently developed, its choice is difficult for physicians. The paper reviews the main groups of drugs and their effectiveness in patients with thoracic aorta aneurism resulted from different causes, including atherosclerosis, genetic pathology (Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, etc.). Currently, no drugs are considered as first line therapy. The evidence suggests the use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers only in genetic pathology.

Key words: aortic aneurysm, Marfan syndrome, drug therapy

For citation: Luneva EB, Malev EG, Pankova IA, Zemtsovsky EV. Medical therapy in patients with thoracic aortic aneurism. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(3):264–271. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-264-271

Аневризма аорты является жизнеугрожающим состоянием, смертность от которого неуклонно растёт. По данным Global Burden Disease 2010, количество случаев диссекции аорты выросло с 2,49 случая на 100 тыс. населения до 2,79 случая на 100 тыс. населения за 10 лет с 1990 по 2010 годы [1], а по некоторым данным ее встречаемость доходит до 5,6 случая на 100 тыс. [2].

Безусловно, основным методом лечения пациентов с аневризмой аорты остается хирургическая коррекция — протезирование или эндоваскулярное вмешательство. Пациенты направляются на хирургическое лечение при достижении размеров аорты 50–55 мм (в таблице 1 представлены рекомендации по хирургической коррекции аневризмы грудной

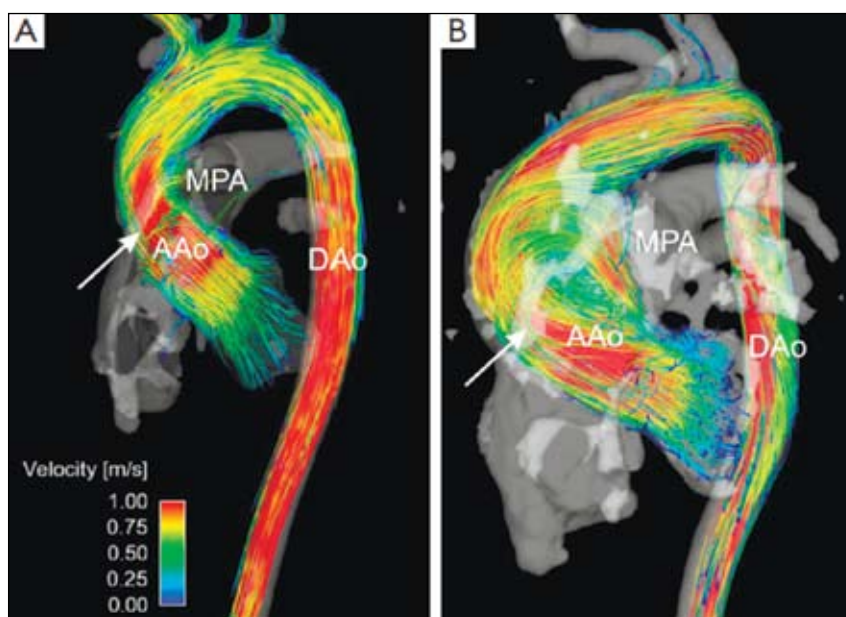
аорты) [3]. Однако тактика кардиолога в отношении пациентов, которые еще не подлежат хирургическому вмешательству, остается темой, которая до сих пор недостаточно освещена в современной литературе и рекомендациях.

Предполагается, что консервативная терапия должна уменьшить темпы расширения аорты и тем самым отсрочить время кардиохирургического вмешательства. При этом, учитывая тот факт, что 60 % диссекций грудного отдела аорты происходят при ее диаметре менее 55 мм [4], в идеале терапия не только должна снижать темпы расширения аорты, но и уменьшать риск диссекции, снижая смертность у этой наиболее уязвимой группы пациентов. Кроме того, пациенты с аневризмой грудного отде-

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ

Рекомендации	Класс показаний	Уровень доказательности
Восходящий отдел аорты		
Пациенты с синдромом Марфана с максимальным диаметром корня аорты более 50 мм	I	C
У следующих пациентов должна рассматриваться хирургическая коррекция: 1) пациенты с синдромом Марфана и факторами риска, у которых максимальный диаметр корня аорты 45 мм и более; 2) пациенты с двустворчатым аортальным клапаном и факторами риска при размере восходящей аорты 50 мм и более; 3) остальные пациенты без признаков эластопатии при размере восходящей аорты 55 мм и более	IIa	C
Дуга аорты		
Хирургическая коррекция может быть предложена пациенту при изолированной аневризме дуги аорты с максимальным диаметром более 55 мм	IIa	C
Операция на дуге аорты может быть выполнена у пациентов с аневризмой дуги аорты, если у них уже имеются показания к хирургической коррекции аневризмы аорты восходящего или нисходящего отделов	IIb	C
Нисходящая аорта		
Эндоваскулярная коррекция (TEVAR) является предпочтительной перед полостной операцией, когда это возможно анатомически	IIa	C
TEVAR должен быть рекомендован пациентам с аневризмой нисходящего отдела аорты с максимальным диаметром 55 мм и более	IIa	C
При невозможности эндоскопической коррекции (TEVAR) хирургическая коррекция должна быть предложена пациентам с аневризмой нисходящего отдела аорты 60 мм и более	IIa	C
При вмешательствах на нисходящем отделе аорты в случае синдрома Марфана и других эластопатий предпочтительным методом является хирургическая коррекция	IIa	C

Рисунок 1. 4D потоковая магнитно-резонансная томография: иллюстрация распространения ударной волны в аорте у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном без расширения аорты (а) и при аневризме аорты (в) (Stankovic Z., 2013) [33]



Примечание: MPA (main pulmonary artery) — основной легочный ствол; AAo (ascending aorta) — восходящая аорта; DAo (descending aorta) — нисходящая аорта.

ла аорты (АГА) представляют собой неоднородную группу, включающую пациентов с атеросклеротическим генезом аневризмы и пациентов с генетической патологией (синдром Марфана (СМ), синдром Лойса–Дитца и другие). Механизмы формирования АГА, прогноз и течение заболевания у этих двух групп пациентов существенно различаются.

Основной целью медикаментозной терапии АГА считается снижение гемодинамического удара на пораженный участок аорты (рис. 1), а также лечение фоновой патологии, к которой относятся ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и так далее. На данный момент нет групп препаратов, которые можно отнести к препаратам «первой линии», и только для пациентов с генетической патологией (СМ, двухстворчатый аортальный клапан), с учетом большой доказательной базы, рекомендовано использование β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II [3, 5].

β -блокаторы

Традиционно β -блокаторы — это первые медикаменты, о которых думает врач для терапии пациентов с АГА. Положительное влияние этой группы препаратов обусловлено отрицательным инотропным эффектом, на фоне которого уменьшается амплитуда отраженных волн в аорте, а также отмечается некоторое улучшение эластических свойств стенки аорты [6].

Первоначально влияние пропранолола на снижение скорости расширения аорты было выявлено у небольшой группы пациентов с СМ. Применение данного β -блокатора приводило к снижению скорости расширения аорты и снижению смертности на 73 % по сравнению с плацебо [7]. В дальнейшем были проведены еще ряд исследований [8–10], самое многочисленное из которых включало 417 пациентов и показало, что использование β -блокаторов значительно снижает уровень смертности (в группе лечения было 8 смертельных случаев, тогда как в контрольной группе — 39) у пациентов с СМ. Однако в ходе метаанализа, проведенного D. R. Gersony и соавторами (2007), не удалось сделать однозначный вывод о положительном влиянии β -блокаторов [11]. Тем не менее в рекомендациях ESC и AHA/ACC по ведению пациентов с патологией аорты рекомендовано назначать β -блокаторы всем пациентам с СМ, двухстворчатым аортальным клапаном и АГА, при отсутствии противопоказаний [3, 12]. Пациентам с аневризмой аорты иного генеза в соответствии с современными рекомендациями также показано назначение этих препаратов в слу-

чаях сопутствующей артериальной гипертензии и при отсутствии противопоказаний.

Несмотря на то, что механизм действия β -блокаторов в предотвращении диссекции аорты не до конца ясен, имеются данные о положительном влиянии назначения β -блокаторов при развившейся диссекции грудного отдела аорты. По результатам анализа 1301 случая диссекции грудной аорты (722 тип А и 579 тип В) из базы данных IRAD, назначение β -блокаторов коррелировало с улучшением выживаемости преимущественно у пациентов с диссекцией типа А [10].

Необходимо помнить, что у данной группы препаратов имеются определенные побочные эффекты, которые могут ограничить применение этих лекарств (снижение артериального давления, брадикардия, слабость, эректильная дисфункция). Доза β -блокаторов подбирается по частоте сердечных сокращений, которая должна быть менее 100 ударов в минуту при физической нагрузке [13].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Эта группа препаратов, на которую возлагались большие надежды, поскольку блокаторы рецепторов ангиотензина II, снижая активность сигнального пути трансформирующего фактора роста β (TGF- β) посредством воздействия на матричные металлопротеиназы, уменьшают скорость деградации экстрацеллюлярного матрикса в стенке аорты [14].

Первым в 2008 году было проведено небольшое исследование, которое включало 18 пациентов с СМ, у которых, несмотря на максимальные дозы β -блокаторов, отмечалось дальнейшее увеличение диаметра аорты. Добавление к терапии лозартана или ирбесартана вызвало значительное снижение скорости расширения аорты на уровне синусов Вальсальвы [15].

Проведенные в дальнейшем несколько исследований с различным количеством участников, дизайном и исследуемым препаратом (лозартан или ирбесартан) дали довольно оптимистичные результаты. Так, по данным небольшого исследования Н. Н. Chiu и соавторов (2013), 13 пациентов с СМ получали β -блокаторы, а 15 пациентов находились на комбинированной терапии с лозартаном, и были получены результаты, сопоставимые с первым исследованием [16]. По результатам исследования М. Groenink и соавторов (2013), в которое было включено 233 пациента, лозартан показал эффективность в снижении динамики роста диаметра аорты по сравнению с группой плацебо [5].

В исследовании Marfan Sartan, опубликованном в 2015 году, при сравнении базовой терапии β -блокаторами и комбинации с лозартаном у паци-

ентов с СМ выяснилось, что добавление лозартана обеспечивает более эффективный контроль артериального давления, но не влияет на дилатацию аорты. В исследование были включены 303 пациента с длительностью наблюдения более 3 лет. Авторы рекомендовали оставить β -блокаторы в качестве препаратов первой линии у пациентов с СМ [17].

Крупнейшее на данный момент исследование по оценке эффективности лозартана у пациентов с СМ включало в себя 608 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 25 лет [18]. В исследовании оценивалось влияние атенолола и лозартана на динамику расширения аорты в течение 3 лет. Статистически значимого различия между группами в отношении динамики расширения аорты получено не было.

Таким образом, на данный момент говорить о преимуществе блокаторов рецепторов ангиотензина II над β -блокаторами у пациентов с СМ нельзя. По-видимому, существует когорта пациентов с эластопатией, более чувствительных к блокаторам рецепторов ангиотензина II, именно поэтому в небольших исследованиях были получены положительные результаты в отношении данной группы препаратов.

Кальциевые блокаторы

Данные об эффективности данной группы препаратов довольно ограничены. По результатам двойного слепого рандомизированного исследования, включающего в себя 14 пациентов с СМ, при сравнении атенолола, периндоприла и верапамила только у пациентов, принимающих β -блокаторы, отмечалось снижение скорости распространения пульсовой волны по аорте [19]. В то же время, по данным исследования J. J. Doyle и соавторов (2010), назначение кальциевых блокаторов у мышей с моделированным СМ приводило к увеличению летальности [20].

Таким образом, можно рекомендовать кальциевые блокаторы только пациентам с атеросклеротическим поражением аорты, у которых есть показания к назначению данной группы препаратов в связи с основным заболеванием (как, например, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и другие). От назначения кальциевых блокаторов у пациентов с СМ следует воздержаться.

Статины

Статины, как препараты, снижающие уровень холестерина и тем самым ограничивающие прогрессирование атеросклероза, активно использовались у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты, где атеросклероз является одним из основных звеньев патогенеза формирования аневризмы. Использо-

вание статинов у пациентов после оперативного вмешательства на аневризме брюшного отдела аорты также приводит почти к трехкратному снижению сердечно-сосудистой летальности [21].

Эта группа препаратов попала во внимание врачей, наблюдающих пациентов с АГА относительно недавно. По данным S. S. Goel и соавторов, при назначении статинов пациентам с двустворчатым аортальным клапаном размер нисходящей аорты у пациентов в группе статинов был существенно ниже, чем в контрольной группе [22]. По-видимому, это обусловлено возможностью данных препаратов снижать экспрессию матриксных металлопротеиназ [23]. Проведенный мультифакториальный анализ выявил, что назначение статинов было единственным независимым фактором, который влиял на размер аорты у этих пациентов.

Имеющиеся данные позволили включить статины в рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с патологией аорты [3]. Однако необходимо помнить, что количество пациентов в данных исследованиях было относительно небольшим. Кроме того, статины обладают рядом побочных эффектов, как например, нарушение функции печени, миалгии и рабдомиолиз. В связи с этим у пациентов с АГА эти препараты должны назначаться строго по показаниям, зарегистрированным на данный момент.

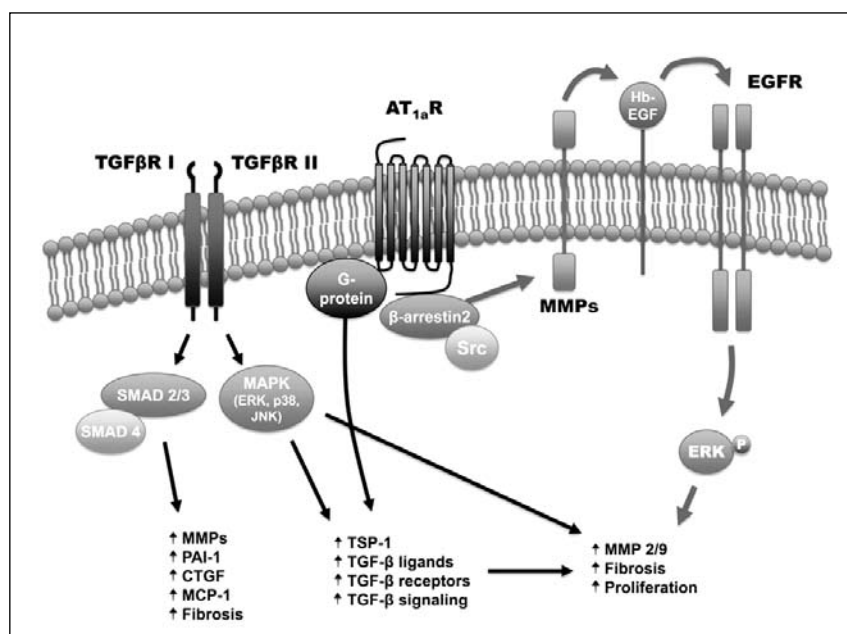
Другие группы препаратов

Кроме описанных выше хорошо известных групп в настоящее время проводятся исследования других препаратов, которые, возможно, в дальнейшем станут частью медикаментозной терапии пациентов с АГА. К таким потенциально интересным медикаментам можно отнести тетрациклины/макролиды, эстрогены и ингибиторы экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы (ERK).

В исследовании I. Guessous и соавторов (2008) при оценке эффекта 4-недельной терапии рокситромицином среди 84 пациентов была показана меньшая прогрессия небольших аневризм брюшной аорты по сравнению с группой плацебо [24]. Однако экстраполировать полученные данные на пациентов с АГА и эластопатиями некорректно.

В исследовании F. Hellenthal и соавторов (2009) лечение эстрадиолом приводило к снижению скорости формирования аневризмы брюшного отдела аорты за счет ингибирования протеолитической активности в стенке аорты [25]. В отдельных случаях этинилэстрадиол назначается девочкам-подросткам с СМ для замедления соматического роста [26], что, возможно, также замедляет рост аорты у этих пациентов. Но на данный момент нет доказательств,

Рисунок 2. Неканонический путь экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы (ERK) формирования аневризмы грудного отдела аорты у пациентов с синдромом Марфана [27]



Примечание: TGFβR (transforming growth factor β receptor) — трансформирующий фактор роста β; AT_{1a}R (angiotensin II type 1a receptor) — рецептор ангиотензина II 1 а типа; EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста; MMP (metalloproteinase) — металлопротеиназа; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активированная протеинкиназа; ERK (extracellular signal-regulated kinase) — экстрацеллюлярная сигнал-регулируемая киназа; TSP (thrombospondin) — тромбоспондин; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) — ингибитор активатора плазминогена; CTGF (connective tissue growth factor) — фактор роста соединительной ткани; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — хемоаттрактант моноцитов 1.

Таблица 2

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ

Медикамент	Подбор дозы	Ограничения, противопоказания
β-блокаторы	Титрация дозы по пульсу: менее 100 уд/мин при физических нагрузках, менее 60 уд/мин в покое	Артериальная гипотензия, брадикардия, эректильная дисфункция
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	По уровню АД (целевой уровень АД до 130/90 мм рт. ст.)	Противопоказаны при беременности
Кальциевые блокаторы	По уровню АД	Предпочтительны у пациентов с атеросклеротическим генезом АГА, при невозможности назначения β-блокаторов
Статины	Титрация по уровню общего холестерина (до 5,0 ммоль/л) и коэффициенту атерогенности	Нарушение функции печени, миалгии и рабдомиолиз

Примечание: АД — артериальное давление; АГА — аневризма грудного отдела аорты.

что недостаток эстрогена, который наблюдается, например, при синдроме Тернера, приводит к увеличению частоты диссекции аорты. Также при оценке влияния эстрадиола необходимо помнить, что могут существовать гендерные различия ответа на данную терапию.

ERK является альтернативным сигнальным путем, активация которого может приводить к развитию аневризмы и диссекции аорты. На рисунке 2 схематически представлено участие ERK в формировании АГА у пациентов с СМ [27]. Продemonстрировано, что у фибриллин-1 дефицитных мы-

шей, TGF- β (трансформирующий фактор роста β) и AGTR1 (рецептор к ангиотензину тип 1) зависящая активация ERK приводит к патологическому росту диаметра корня аорты, что может быть предотвращено использованием ингибиторов ERK [28, 29].

Модификация образа жизни

Отдельное внимание необходимо уделять модификации образа жизни пациентов с аневризмой аорты. Пациенты должны воздерживаться от тяжелых физических нагрузок и нагрузок, связанных с подъемом свободных весов, предпочтительны динамические физические нагрузки низкой интенсивности. Известно, что при занятии бодибилдингом давление в аорте в отдельные моменты может достигать 300 мм рт. ст. [30]. По данным М. Babae Bigi и соавторов (2007), у спортсменов, которые занимались тяжелой атлетикой, зарегистрирован больший размер диаметра аорты в сравнении с контрольной группой, при этом чем продолжительнее были занятия, тем больший диаметр аорты выявлялся [31]. Отказ от курения также рекомендован пациентам с аневризмой аорты, поскольку курение оказывает влияние на ригидность сосудистой стенки.

Отдельно следует упомянуть о беременности на фоне патологии аорты. Несмотря на то, что нельзя точно рассчитать риск диссекции аорты у конкретной пациентки во время беременности, женщина должна быть информирована, что риск диссекции при патологии аорты у нее повышен, если размер аорты превышает 40 мм, особенно это касается пациентов с генетической патологией, как, например, СМ [32].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что консервативное ведение пациентов с АГА включает в себя патогенетически обоснованную медикаментозную терапию (табл. 2), коррекцию сопутствующих заболеваний, а также регулярное обследование для отслеживания динамики размеров аорты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Sampson UK, Norman PE, Fowkes GR, Aboyans V, Song Y, Harrell FE et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Global Heart*. 2014;9(1):159–170.
2. Yeh TY, Chen CY, Huang JW, Chiu CC, Lai WT, Huang YB. Epidemiology and medication utilization pattern of aortic dissection in Taiwan: a population-based study. *Medicine*. 2015;94(36):e1522.
3. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and

treatment of aortic diseases. *Kardiol Pol*. 2014;72(12):1169–252. doi:10.5603/KP.2014.0225

4. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A et al. Aortic diameter $\geq$ or $>$ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007;116(10):1120–1127.

5. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3491–3500.

6. Ohte N, Narita H, Sugawara M, Niki K, Okada T, Harada A et al. Clinical usefulness of carotid arterial wave intensity in assessing left ventricular systolic and early diastolic performance. *Heart Vessels*. 2003;18(3):107–11.

7. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1335–41.

8. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;75(2):157–60.

9. Liao SL, Elmariah S, van der Zee S, Sealove BA, Fuster V. Does medical therapy for thoracic aortic aneurysms really work? Are beta-blockers truly indicated? *CON. Cardiol Clin*. 2010;28(2):261–269.

10. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT et al. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the international registry of acute aortic dissection [IRAD]). *Am J Cardiol*. 2012;109(1):122–127.

11. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007;114(3):303–308.

12. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121(13):e266–e369.

13. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oxenius A et al. Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(2):161–171.

14. Yang HH, Kim JM, Chum E, van Breemen C, Chung AW. Longterm effects of losartan on structure and function of the thoracic aorta in a mouse model of Marfan syndrome. *Br J Pharmacol*. 2009;158(6):1503–1512.

15. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2787–2795.

16. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA et al. Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(3):271–276.

17. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(32):2160–2166. doi:10.1093/eurheartj/ehv151

18. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061–2071. doi:10.1056/NEJMoa1404731

19. Williams A, Kenny D, Wilson D, Fagenello G, Nelson M, Dunstan F et al. Effects of atenolol, perindopril and verapamil on haemodynamic and vascular function in Marfan syndrome — a randomised, double-blind, crossover trial. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(8):891–899.

20. Doyle JJ, Habashi JP, Lindsay ME, Bedja D, Dietz HC. Calcium channel blockers exacerbate aortic disease and cause premature lethality in Marfan syndrome. *Circulation*. 2010;122:A14647.

21. de Bruin JL, Baas AF, Heymans MW, Buimer MG, Prinssen M, Grobbee DE et al. Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2014;59(1):39–44.

22. Goel SS, Tuzcu EM, Agarwal S, Aksoy O, Krishnaswamy A, Griffin BP et al. Comparison of ascending aortic size in patients with severe bicuspid aortic valve stenosis treated with versus without a statin drug. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1458–1462.

23. Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y, Sakuta A, Aomi S, Ishizuka N et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg*. 2012;36(1):158–163.

24. Guessous I, Periard D, Lorenzetti D, Cornuz J, Ghali WA. The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3(3): e1895. doi:10.1371/journal.pone.0001895

25. HELLenthal FA, Buurman WA, Wodzig WK, Schurink GW. Biomarkers of AAA progression. Part 1: extracellular matrix degeneration. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(7):464–774.

26. Ucar SK, Paterson WF, Donaldson MD, Young D. Ethinyl estradiol treatment for growth limitation in girls with Marfan's syndrome — experience from a single center. *Endocr Res*. 2009;34(4): 109–120.

27. Wisler JW, Harris EM, Raisch M, Mao L, Kim J, Rockman HA et al. The role of β -arrestin 2-dependent signaling in thoracic aortic aneurysm formation in a murine model of Marfan syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9): H1516–H1527.

28. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, van Erp C et al. Noncanonical TGF- β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science*. 2011;332(6027):358–361.

29. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, Aziz H, Schoenhoff F, Bedja D et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science*. 2011;332(6027):361–365.

30. Mayerick C, Carre F, Eleftheriades J. Aortic dissection and sport: physiologic and clinical understanding provides an opportunity to save young lives. *J Cardiovasc Surg*. 2010;51(5):669–681.

31. Babae Biqi M, Aslani A. Aortic root size and prevalence of aortic regurgitation in elite strength trained athletes. *Am J Cardiol*. 2007;100(3):528–530.

32. Braverman A, Harris K, Pyeritz R, Hutchison S, Pitler L, Evangelista A et al. Aortic dissection during pregnancy: results from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59A: A467.

33. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(2): 173–192.

Информация об авторах

Лунева Екатерина Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малев Эдуард Геннадиевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панкова Ирина Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Земцовский Эдуард Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

Author information

Ekaterina B. Luneva, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Eduard G. Malev, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Irina A. Pankova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Eduard V. Zemtsovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-002:616-008.9

Оценка уровня галектина-3 у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне метаболического синдрома

О. М. Драпкина¹, Р. Н. Шепель¹,
Т. А. Деева², А. Н. Кабурова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Шепель Руслан Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ ПМ»
Минздрава России,
Петроверигский пер., 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
E-mail: r.n.shepel@mail.ru

Статья поступила в редакцию
14.08.17 и принята к печати 23.11.17.

Резюме

Цель исследования — изучить уровень галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом (МС), в том числе в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) для определения значимости этого маркера фиброза при метаболическом синдроме. **Материалы и методы.** Обследовано 43 пациента с МС, из них 33 с признаками ГЛЖ, а также 33 пациента без МС сопоставимого возраста, среди которых ГЛЖ диагностирована у 10 человек. Уровень галектина-3 в сыворотке крови определялся иммуноферментным анализом с помощью наборов Platinum ELISA. **Результаты.** Средний уровень галектина-3 в группе МС оказался выше и составил $1,89 \pm 1,71$ нг/мл, по сравнению с группой без МС — $1,03 \pm 0,22$ нг/мл ($p = 0,006$). Установлена положительная связь между уровнем галектина-3 и признаками ГЛЖ ($r = 0,323$, $p = 0,004$). Средние значения уровня галектина-3 у пациентов без признаков ГЛЖ составили $1,2 \pm 0,76$ нг/мл, с признаками ГЛЖ — $2,1 \pm 2,02$ нг/мл. **Выводы.** Уровень маркера фиброза галектина-3 у больных с МС выше, чем у пациентов без МС, а у больных с МС в сочетании с ГЛЖ выше, чем у пациентов без данной патологии. Выявление у больных с МС и ГЛЖ повышенного уровня галектина-3 может свидетельствовать о выраженности фиброза миокарда и помочь в оценке прогноза больных.

Ключевые слова: галектин-3, маркер фиброза, гипертрофия миокарда левого желудочка, метаболический синдром

Для цитирования: Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А., Кабурова А. Н. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):272–280. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-272-280

Galectin-3 in patients with left ventricular hypertrophy and metabolic syndrome

O. M. Drapkina¹, R. N. Shepel¹,
T. A. Deeva², A. N. Kaburova¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine,
Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

National Medical
Research Center
for Preventive Medicine, 10–3
Petroverigskiy, build,
Moscow, 101990 Russia.
E-mail: r.n.shepel@mail.ru

Received 14 August 2017;
accepted 23 November 2017.

Abstract

Objective. To investigate the serum levels of galectin-3 in patients with metabolic syndrome (MS) and in patients with combination of MS and left ventricular hypertrophy (LVH), as well as to define the role of this marker of fibrosis in MS. **Design and methods.** The study included 43 patients with MS (33 patients had LVH), and 33 patients of comparable age without MS (LVH was diagnosed in 10). The level of serum galectin-3 was determined by enzyme immunoassay kits Platinum ELISA. **Results.** The average level of galectin-3 in the MS group was significantly higher ($1,89 \pm 1,71$ ng/ml), compared to the group without MS ($1,03 \pm 0,22$ ng/ml, $p = 0,006$). The study showed a positive correlation between the level of galectin-3 and LVH ($r = 0,323$, $p = 0,004$). The mean value of galectin-3 in patients with no evidence of LVH was $1,2 \pm 0,76$ ng/ml, in patients with LVH — $2,1 \pm 2,02$ ng/ml. **Conclusions.** In patients with MS the level of galectin-3 was higher than in patients without MS, and in patients with MS and concomitant LVH it was higher than in patients without LVH. In patients with MS and LVH increased galectin-3 levels may indicate the severity of myocardial fibrosis and help for prognosis evaluation.

Key words: galectin-3, marker of fibrosis, left ventricular hypertrophy, metabolic syndrome

For citation: Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA, Kaburova AN. Evaluation of galectin-3 in patients with left ventricular hypertrophy and metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(3):272–280. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-272-280

Введение

При артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД) и ожирении раньше и чаще среди поражения других органов-мишеней развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при наличии ГЛЖ возрастает в 7–9 раз, а общая смертность увеличивается в 4 раза. При этом среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на электрокардиограмме (ЭКГ) до 33 % мужчин и до 21 % женщин умирают в течение 5 лет [1].

Среди основных причин, ведущих к развитию ГЛЖ, особое место занимает наличие у пациента метаболического синдрома (МС). Принимая во внимание неуклонный рост эпидемии ожирения (основного критерия МС), особое беспокойство вызывает неблагоприятное воздействие МС на качество и продолжительность жизни [2]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что при ожирении прогрессирование ГЛЖ происходит независимо от уровня артериального давления (АД) и других гемодинамических показателей [3, 4]. В настоящее время установлено, что при наличии ожирения у больных происходит увеличение гемодинамической преднагрузки за счет

роста притока крови, а увеличение периферического сопротивления в сочетании с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadреналовой системы (САС) и инсулинорезистентностью, активацией протромботических и провоспалительных факторов ведут к росту постнагрузки [5]. Перечисленные выше компоненты выступают основными пусковыми механизмами развития ГЛЖ у данной группы пациентов (рис.).

Учитывая доказанную связь между наличием МС, ГМЛЖ и увеличением сердечно-сосудистых рисков, чрезвычайно важно располагать методами ранней диагностики подобных клинических состояний.

В последнее время активно изучается и привлекает большое внимание оценка уровня галектина-3 как маркера развития миокардиального фиброза. Предполагают, что галектин-3 играет немаловажную роль в синтезе фибриллярного коллагена и активации воспалительного процесса [6]. Кроме того, галектин-3 взаимодействует с различными лигандами, расположенными в экстрацеллюлярном матриксе. Так, экспериментальные и клинические данные демонстрируют корреляцию между экспрессией гена галектина-3 и пролиферацией миофибробластов, фиброгенезом, репарацией тканей, воспалением и ремоделированием сосудов и сердца [7]. Повышение уровня галектина-3 связано с высоким риском смерти от острой декомпенсации при острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что галектин-3 участвует в процессах ремоделирования сердечно-сосудистой системы, развитии ХСН и фиброза миокарда.

Исходя из этого, **целью** данного исследования было изучение уровня галектина-3 у пациентов с МС, в том числе с ГЛЖ, для определения значимости данного маркера фиброза при МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 76 пациентов, которые на основе клинических, лабораторных и инструментальных показателей были распределены на две группы: основную группу — пациенты с МС ($n = 43$) и контрольную группу — пациенты без МС ($n = 33$). Из 76 человек 61,8% составили пациенты женского пола (25 — в основной и 22 — в контрольной группах), а 38,2% — мужского (18 — в группе МС и 11 — в контрольной группе соответственно). Средний возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил $62,7 \pm 10,3$ года, в группе контроля (без МС) — $60,0 \pm 14,7$ года.

Для включения пациентов в группу МС использовались основные критерии Международной федерации по сахарному диабету (IDF — International Diabetes Federation), 2005 года [8]:

1. Ожирение центрального типа (абдоминальное): окружность талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин; 2. Наличие любых двух факторов из нижеперечисленных: повышенный уровень триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин); артериальная гипертензия (АГ) (уровень систолического АД > 130 мм рт. ст. или уровень диастолического АД > 85 мм рт. ст.); повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД 2-го типа (кроме того, использовался тест с нагрузочной пробой для выявления нарушения толерантности к глюкозе).

Критерии не включения: давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев, в том числе аортокоронарное шунтирование, ангиопластика; недавно перенесенные инфаркты миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения; тяжелая неконтролируемая АГ; врожденные и приобретенные пороки сердца; постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий; выраженная почечная недостаточность, печеночная недостаточность; вторичные заболевания печени, приводящие к стеатозу печени (в том числе генетические); аутоиммунные заболевания или наличие аутоиммунных маркеров; злокачественные новообразования любой локализации, в том числе гепатоцеллюлярная карцинома; заболевания системы крови; острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, беременность, декомпенсация СД 2-го типа, СД 1-го типа, любые системные заболевания; психиатрические заболевания; нестабильное эндокринное заболевание (гипотиреоз, тиреотоксикоз), а также прием глюкокортикоидов; злоупотребление алкоголем (критериями исключения служили анамнез употребления алкоголя более 20 г в сутки для мужчин и более 10 г в сутки для женщин, стигмы употребления алкоголя, биохимические маркеры употребления алкоголя, а также при необходимости проводилось общение с родственниками пациента); прием любых лекарственных препаратов с доказанной гепатотоксичностью, в том числе растительного происхождения за последние 6 месяцев.

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследование, в том числе исследование уровня галектина-3. Кровь для гормонального исследова-

ния получали из локтевой вены натошак. Уровень галектина-3 в сыворотке крови определялся иммуноферментным анализом с помощью наборов Platinum ELISA фирмы eBioscience (Австрия). Инструментальная оценка периферического атеросклероза не проводилась.

Всем пациентам проведена ЭКГ в 12 отведениях с целью исключения признаков ишемии миокарда, определения признаков гипертрофии миокарда, рубцовых изменений, диагностики нарушений ритма и проводимости, ЭКГ признаков электролитных расстройств и медикаментозного влияния. Оценка диастолической функции и гемодинамики сердца проводилась с помощью эхокардиографии (ЭХОКГ) с импульсно-волновым и тканевым доплером (аппарат Acuson Sequoia 512 с использованием секторного датчика 3V2Cs). На первом этапе ЭХОКГ проводились стандартные измерения: толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) сердца; массы миокарда, толщины слоя эпикардального жира (ЭЖ); конечного систолического и диастолического объема и размеров левого желудочка (ЛЖ); фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ); ударного объема ЛЖ; размеров правого желудочка (ПЖ); систолического и диастолического давления в легочной артерии; размеров и объема левого предсердия (ЛП), объема ЛЖ; размеров правого предсердия; размера дуги и корня аорты. Исследовалось состояние клапанного аппарата и перикарда. У всех пациентов исключались наличие врожденных пороков сердца, дефекты перегородок сердца. Проводилась оценка зон гипокинеза. Особое внимание уделялось оценке диастолической функции. Показатели диастолической функции ЛЖ изучались с помощью импульсно-волнового доплера по скорости трансмитрального диастолического потока крови. Регистрировали следующие показатели: максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (диастолу предсердий) (Е, м/сек); максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего наполнения (систолю предсердий) (А, м/сек); рассчитывали их соотношение (Е/А), максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ (Е') и максимальную скорость движения митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу (е'). Оценка гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) была основана на линейных измерениях, полученных в М-режиме. Измерение толщины стенок ЛЖ проводили из парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ в конце диастолы по минимальному размеру на уровне конца створок митрального клапана. ГЛЖ диагностировалась при индексе массы миокарда ЛЖ $> 134 \text{ г/м}^2$ для мужчин и 110 г/м^2 для женщин, индекс массы миокарда ЛЖ

(ИММЛЖ) рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к росту, возведенному в квадрат (границы значений ИММЛЖ для диагностики ГЛЖ даны по I. W. Hammond и соавторам (1986), оценка массы миокарда проводилась по формуле Пенн-куб: $1,04 \times [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$).

Обработка данных проводилась с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы SPSS 17.0 для персонального компьютера, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Описательная статистика использовалась для характеристики результатов исследования. Исходные количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения (М) $\pm$ среднеквадратичное отклонение (SD) или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75-й процентиль при распределении, существенно отличном от нормального. Сравнение частот бинарных признаков проведено с помощью критерия «хи-квадрат» или в точном решении Фишера. Средние ранги сравнивались при помощи критерия Манна–Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе взаимосвязи признаков пользовались методом анализа корреляций Пирсона (при распределении, близком к нормальному) или Спирмена (в других случаях).

Результаты

Основные характеристики комплексного обследования больных представлены в таблице 1.

При проведении тканевого доплера и ЭХОКГ удалось получить следующие данные (табл. 2).

Согласно полученным результатам, две группы существенно отличались по размерам сердца, наличию признаков ГЛЖ разной степени выраженности (как преимущественно концентрической, так и эксцентрической), по данным ФВЛЖ, МЖП и ЗСЛЖ, диаметру корня аорты и признакам ее атеросклеротического поражения, толщине слоя ЭЖ. Таким образом, ГЛЖ, увеличение размеров сердца, МЖП, ЗСЛЖ, толщины ЭЖ, снижение ФВЛЖ, а также ЭХО-признаки атеросклероза аорты чаще встречались в группе пациентов с МС по сравнению с группой без МС ($p < 0,05$). Лекарственная терапия в обеих группах была стандартная, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Терапия в группе с МС была следующей: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 87%, антагонисты рецепторов ангиотензина II — 9%, бета-блокаторы — 66%, диуретики — 25%, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов —

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Параметр	Группа с МС n = 43	Группа без МС n = 33	p
Средний возраст, годы	62,7 ± 10,3	60 ± 14,7	p = 0,36
Пол, м:ж	41,9: 58,1 %	33,3: 66,7 %	p = 0,49
ИМТ, кг/м ²	33,71 ± 6,5	23,88 ± 2,44	p < 0,001
ОТ, кг/м ²	107,9 ± 14,4	81,7 ± 10,8	p < 0,001
Ожирение, степень (критерии ВОЗ, 1997)	Избыточная масса тела — 27,9 % 1 ст. — 32,6 % 2 ст. — 20,9 % 3 ст. — 18,6 %	Избыточная масса те- ла — 24,2 %	p < 0,001
АД систолическое, мм рт. ст.	182 ± 11,1	152 ± 29,7	p < 0,001
АД диастолическое, мм рт. ст.	102,3 ± 6,6	90 ± 14,8	p < 0,001
Курение	16,3 %	3 %	p = 0,064
Длительность анамнеза по АД, годы	17,4 ± 9,8	12,03 ± 11,42	p = 0,030
ИБС, стенокардия напряжения, ФК	1 ФК — 4,7 % 2 ФК — 69,8 % 3 ФК — 9,3 %	1 ФК — 3 % 2 ФК — 51,5 % 3 ФК — 0 %	p = 0,021
ХСН, функциональный класс	1 ФК — 0 % 2 ФК — 55,8 % 3 ФК — 25,6 %	1 ФК — 3 % 2 ФК — 48,5 % 3 ФК — 0 %	p = 0,002
Степень АД	1-я степень — 2,3 % 2-я степень — 21 % 3-я степень — 76,7	1-я степень — 0 % 2-я степень — 24,2 % 3-я степень — 42,4 %	p < 0,001
ОНМК в анамнезе	7,0 %	6,1 %	p = 0,625
ИМ в анамнезе	32,6 %	6,1 %	p = 0,004
ОХС, ммоль/л	6,42 ± 1,27	6,05 ± 1,16	p = 0,194
ТГ, ммоль/л	1,57 ± 0,95	1,12 ± 0,52	p = 0,017
ЛПОНП, ммоль/л	0,35 ± 0,25	0,25 ± 0,1	p = 0,042
ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 1,16	3,6 ± 1,02	p < 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,09 ± 0,24	1,47 ± 0,28	p < 0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,59 ± 1,64	5,05 ± 0,6	p < 0,001

Примечание: МС — метаболический синдром; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; АД — артериальное давление; АД — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

67 %, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 15 %, нитраты — 58 %, статины — 51 %. В группе без МС по частоте применения препараты распределились следующим образом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 82 %, антагонисты рецепторов ангиотензина II — 13 %, бета-блокаторы — 45 %, диуретики — 15 %, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов — 59 %, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 8 %, нитраты — 43 %, статины — 43 %. Группы не отличались по проводимой терапии (p > 0,05).

В рамках исследования проведена оценка ЭХОКГ индекса диастолической функции ЛЖ Е/А (пик Е соответствует фазе быстрого раннего напол-

нения желудочка, а относительно низкоскоростной пик А в норме имеет более низкую амплитуду и совпадает по времени с сокращением предсердий) — по соотношению максимальных скоростей Е/А можно судить о состоянии диастолической функции ЛЖ. В двух группах статистически значимо различался пик А (средние его значения в группе пациентов с МС оказались равными 0,75 ± 0,23, в группе без МС — 0,64 ± 0,17, p = 0,026). Установлено, что ранний диастолический предсердный поток (Е/А) ниже у пациентов с МС (средние значения 0,93 ± 0,69 против с 1,05 ± 0,34), хотя данные различия по двум группам оказались статистически незначимыми (p = 0,348). Различались частоты диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ)

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ
И ДОПЛЕРОГРАФИИ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
И БЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Показатель	Основная группа (с МС), n = 43	Контрольная группа (без МС), n = 33	p
КДРЛЖ, см	5,14 ± 0,58	4,7 ± 0,45	p = 0,001
КСРЛЖ, см	3,4 ± 0,64	3,0 ± 0,39	p = 0,001
КДРПЖ, см	2,84 ± 0,41	2,61 ± 0,34	p = 0,012
Размер ЛП, см	3,72 ± 0,58	3,35 ± 0,45	p = 0,004
ГЛЖ	74,4%	30,4%	p = 0,001
МЖП, см	1,17 ± 0,16	0,98 ± 0,14	p < 0,001
ЗСЛЖ, см	1,11 ± 0,12	0,96 ± 0,12	p < 0,001
ФВЛЖ, %	57,7 ± 9,2	63 ± 6,4	p = 0,006
Диаметр корня аорты, мм	3,0 ± 0,4	3,33 ± 0,47	p = 0,010
ЭЖ, мм	4,67 ± 1,72	2,66 ± 1,15	p < 0,001
E, мс	0,61 ± 0,18	0,66 ± 0,19	p = 0,222
A, мс	0,75 ± 0,23	0,64 ± 0,17	p = 0,026
E/A	0,93 ± 0,69	1,05 ± 0,34	p = 0,348
E/e	3,4 ± 2,45	2,67 ± 1,48	p = 0,137
ДД ЛЖ	88,4%	45,5%	p < 0,001
Признаки атеросклероза аорты	41,9%	12,1%	p = 0,004

Примечание: МС — метаболический синдром; КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; КДРПЖ — конечно-диастолический размер правого желудочка; ЛП — левое предсердие; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭЖ — эпикардиальный жир; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка.

по 1-му типу ($E/A < 1$) — 88,4% случаев в группе пациентов с МС по сравнению с 45,5% в группе сравнения ($p < 0,001$) (рис.). Не выявлено значимых отличий в частоте нарушения функции ЛЖ по типу псевдонормализации (2 случая в группе МС и 1 случай в группе контроля). Рестриктивный тип диастолической функции ЛЖ не выявлен ни в одной группе. Кроме того, по соотношению максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E') и максимальной скорости движения митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу (e') — E'/e' можно определить конечное диастолическое давление ЛЖ. Соотношение E'/e' было выше у пациентов с МС ($3,4 \pm 2,45$ против $2,67 \pm 1,48$ в группе без МС), однако статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,137$).

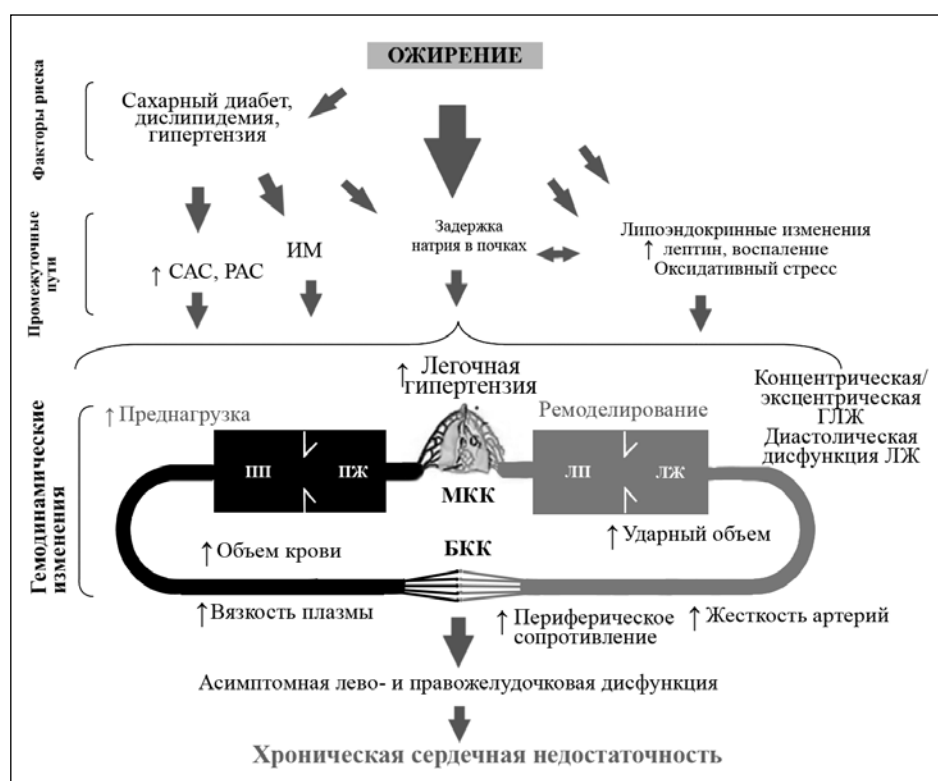
По данным ЭХОКГ, у пациентов с МС в сравнении с группой контроля чаще определялось сужение просвета аорты (диаметр аорты $3,0 \pm 0,4$ против $3,33 \pm 0,47$ см соответственно, $p = 0,010$). Признаки атеросклеротического поражения аорты по данным ЭХОКГ также чаще встречались в группе пациентов с МС (41,9%) по сравнению с группой без МС (12,1%, $p = 0,004$).

В двух группах выявлена преимущественно концентрическая ГЛЖ незначительной и умерен-

ной степени в 25,6% (11 пациентов) в группе МС по сравнению с 15,2% (5 пациентов) в группе без МС. Однако в группе МС, кроме того, выявлена ГЛЖ выраженной степени в 48,8% (21 человек) по сравнению с 15,2% (5 человек) в группе контроля ($p < 0,001$). Средняя толщина МЖП у включенных в исследование больных с МС составила $1,17 \pm 0,16$ см при конечно-диастолическом размере $5,14 \pm 0,58$ мм, по сравнению с группой без МС — $1,11 \pm 0,12$ мм при конечно-диастолическом размере $4,7 \pm 0,44$ мм ($p < 0,001$). Таким образом, ГЛЖ у больных из группы МС обнаружена в 74,4% по сравнению с 30,4% в группе контроля ($p < 0,001$) (рис.). Полученные данные можно объяснитьотягочающей ролью метаболических нарушений и более длительным анамнезом по АГ у пациентов с МС ($17,42 \pm 9,83$ года в группе МС по сравнению с $12,03 \pm 11,42$ года в группе контроля, $p = 0,030$).

Полученные данные находят подтверждение и в литературе. Так, по данным L. Ferrara (2007), при исследовании 707 пациентов (возраст от 45–54 лет) у пациентов с МС чаще встречается ГЛЖ (54,2%) по сравнению с группой контроля (25,4%) [9]. Нами получены более высокие значения частоты ГЛЖ в связи с тем, что были включены пациенты более старшего возраста (до 80 лет).

Рисунок. Ожирение и дисфункция миокарда [5, с дополнениями]



Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; МКК — малый круг кровообращения; ББК — большой круг кровообращения; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек; RA — правое предсердие; RV — правый желудочек.

У пациентов с признаками ГЛЖ наблюдалась более низкая ФВЛЖ ($r = 0,276$, $p = 0,016$); у пациентов без ГЛЖ средние значения ФВЛЖ составили $62,62 \pm 8,4\%$; с ГЛЖ — $57,93 \pm 8,06\%$. Зоны гипокинеза и умеренная дилатация ЛЖ отмечалась у 27,9% (12 пациентов) больных в группе МС и у 6% (2 пациента) пациентов из группы без МС, перенесших острый инфаркт миокарда в анамнезе с формированием зубцов Q на ЭКГ ($p = 0,004$).

Таким образом, у пациентов группы МС по сравнению с пациентами без МС наблюдается более выраженное ремоделирование миокарда. Это выражается в значительно большем увеличении у них размеров камер сердца и толщины их стенок, большей массе миокарда и утолщении слоя ЭЖ, более частом выявлении ГЛЖ, ДД ЛЖ, ХСН, что служит клиническими проявлениями фиброза миокарда.

Средний уровень галектина-3 в группе МС оказался выше и составил $1,89 \pm 1,71$ нг/мл по сравнению с группой без МС — $1,03 \pm 0,22$ нг/мл ($p = 0,006$), при этом в группе контроля максимальное значение уровня галектина-3 составило 1,5 нг/мл, в то время как в группе пациентов с МС у 27% пациентов значение галектина-3 превышало 3 нг/мл (максимальные значения составили 8,5 нг/мл).

Установлена положительная связь между уровнем галектина-3 и признаками ГЛЖ ($r = 0,323$, $p = 0,004$). Средние значения уровня галектина-3 у пациентов без признаков ГЛЖ составили $1,2 \pm 0,76$ нг/мл, с признаками ГЛЖ — $2,1 \pm 2,02$ нг/мл.

Обсуждение

Галектины — группа лектиновых белков, связывающих определенные углеводы (β -галактозиды). Лигандами для галектинов могут быть такие белки, как ламинин, фибронектин, эластин, а также поверхностные гликопротеины клетки, в том числе интегрины, раково-эмбриональный антиген и бактериальный липополисахарид, рецепторы для факторов роста (эпидермальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы роста).

Галектин-3 имеет уникальную структуру среди других 15 галектинов, представляет собой химерный белок (химерный тип), имеющий, с одной стороны, домен, узнающий углеводы (CRD — carbohydrate recognition domain), с другой — дополнительный нелектиновый домен, который может быть вовлечен в процесс его олигомеризации. Экспрессия галектина-3 обнаружена в макрофагах, эозинофилах, нейтрофилах и тучных клетках. Его

экспрессия наиболее выражена в легких, селезенке, желудке, толстой кишке, надпочечниках, матке и яичниках. Галектин-3 также экспрессируется, хотя и в меньшей степени, в сердце, печени, почках, головном мозге, поджелудочной железе. Тем не менее при патологических состояниях уровень экспрессии гена галектина-3 может значительно возрасти, что не препятствует диагностической точности исследования данного маркера (например, в сердце и печени).

Галектин-3 проявляет плеiotропные биологические функции, играя ключевую роль во многих, как физиологических, так и патологических процессах. Он участвует в развитии таких биологических событий, как эмбриогенез, адгезия, пролиферация клеток, апоптоз, сплайсинг мРНК, бактериальная колонизация и модулирование иммунного ответа.

Большинство функций, описанных для галектина-3, скорее усиливают, чем уменьшают воспалительный процесс. В исследованиях отмечается повышение уровня галектина-3 у пациентов с ожирением [10], а также у пациентов с фибрилляцией предсердий и МС [11], у пациентов с преддиабетом и СД [12], у пациентов с МС и ишемической болезнью сердца (ИБС) [13] и больных ХСН [14]. В нашей работе взаимосвязи между уровнем галектина-3 и наличием нарушения толерантности к глюкозе, СД 2-го типа, уровнем глюкозы не установлено ($p > 0,05$). В то же время средний уровень галектина-3 в группе пациентов с МС оказался выше по сравнению с группой без МС ($1,89 \pm 1,71$ против $1,03 \pm 0,22$ нг/мл, $p = 0,006$). К ограничениям исследования стоит отнести тот факт, что галектин-3 не является строго специфичной в отношении ГЛЖ молекулой и также может быть повышен у пациентов с периферическим атеросклерозом, ИБС, ХСН. По этой причине данные следует трактовать с учетом спектра сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в обеих группах. Также стоит учитывать, что существует ряд формул оценки массы миокарда ЛЖ и набор критериев диагностики ГЛЖ по ИММЛЖ, вследствие чего результаты, полученные в исследованиях с использованием разных формул и пороговых значений ГЛЖ, имеют ограничения при их сопоставлении. Таким образом, экстраполяция результатов данного исследования должна проводиться с учетом данных ограничений и взятых пороговых значений ГЛЖ: ИММЛЖ > 134 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для женщин.

По данным некоторых исследований, галектин-3 коррелирует с N-терминальным пропептидом проколлагена III (P1NP), а также с другими маркерами метаболизма экстрацеллюлярного матрикса, такими как матриксная металлопротеиназа-2 и тканевый

ингибитор металлопротеиназы-1 [15]. Кроме того, установлено, что синтез галектина-3 усиливается при гипертрофии миокарда у пациентов с артериальным стенозом и у пациентов с острой сердечной недостаточностью и ХСН [6]. Эти данные находят подтверждение и в нашем исследовании. Хотя ранее была установлена роль галектина-3 в МС и при формировании ГЛЖ на фоне АГ [16, 17], наши данные впервые дают оценку галектина-3 у пациентов с МС в отношении связи с ГЛЖ.

Согласно полученным нами данным, средние значения уровня галектина-3 статистически значимо выше у пациентов с ГМЛЖ по сравнению с группой без признаков ГЛЖ ($2,1 \pm 2,02$ против $1,2 \pm 0,76$ нг/мл соответственно). Более высокий показатель уровня галектина-3 у всех пациентов из группы МС можно расценивать как свидетельство более выраженного фиброза сердца у данной группы пациентов. На основе полученных данных можно предположить, что галектин-3 может быть перспективной молекулой для оценки состояния и прогноза у пациентов с МС и ГМЛЖ.

Выводы

Уровень маркера фиброза галектина-3 у больных с МС выше, чем у пациентов без МС, а у больных с МС в сочетании с ГЛЖ выше, чем у пациентов без данной патологии. Выявление у больных с МС повышенного уровня галектина-3 может свидетельствовать о выраженности фиброза миокарда и помочь в оценке прогноза больных. Однако стоит учитывать, что галектин-3 не является строго кардиоспецифичным маркером и отражает активность профиброгенных процессов во многих органах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):580–586.
- Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016;6:73–79. [Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity is a risk factor for chronic noncommunicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;6:73–79. In Russian].
- Levy D, Murabito JM, Anderson KM, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographic left ventricular hypertrophy — clinical characteristics — the Framingham Heart Study. *Clin Exp Hypertens*. 1992;14(1–2):58–97.
- Lind L, Andersson P, Andren L, Hänni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *Hypertension*. 1995;13(4):433–438.

5. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart*. 2003;89(10):1127–1129.

6. Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Характеристики пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Российские медицинские вести*. 2012;17(4):20–31. [Drapkina OM, Dubolazova YuV. Characteristics of pulse wave in patients with systemic hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Medical News*. 2012;17(4):20–31. In Russian].

7. Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):616–635.

8. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome — a new worldwide definition from the International diabetes federation consensus. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–480.

9. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens*. 2007;21(10):795–801.

10. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1404–1411.

11. Ионин В. А., Листопад О. В., Нифонтов С. Е., Васильева Е. Ю., Соболева А. В., Беляева О. Д. и др. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):49–83. [Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, Vasiljeva EYu, Soboleva AV, Belyaeva OD et al. Galectin-3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(5):49–83. In Russian].

12. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *J Endocrinol Invest*. 2014;38(5):1–7.

13. Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3:30–36. [Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. Galectin-3 level in patients with metabolic syndrome and coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;3:30–36. In Russian].

14. Базаева Е. В., Мясников Р. П., Метельская В. А., Бойцов С. А. Диагностическая значимость биохимических маркеров при хронической сердечной недостаточности со сниженной, пограничной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2017;57(3):58–64. [Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metelskaya VA, Boytsov SA. Diagnostic value of biochemical markers in patients with chronic heart failure with reduced, borderline and preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2017;57(3):58–64. In Russian].

15. de Boer RA, Lok D, Hillege JL, Voors AA, Gilst WH, Jaarsma T et al. Clinical and prognostic value of galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. Relation with clinical and biochemical correlates of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55: A2.

16. Naylor M, Wang N, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Ho JE. Circulating Galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2015;5(1):1–7.

17. Nar G, Aksan G, Gorgulu O, Inci S, Soylu K, Ozdemir M et al. Galectin-3 as a novel biomarker for the diagnosis of essential hypertension with left ventricular hypertrophy. *J Exp Clin Med*. 2016;33(3):123–128.

Информация об авторах

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, e-mail: drapkina@bk.ru;

Шепель Руслан Николаевич — помощник директора по региональному развитию, начальник отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, научный сотрудник отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, e-mail: r.n.shepel@mail.ru;

Деева Татьяна Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, e-mail: deeva_ta@mail.ru;

Кабурова Анастасия Николаевна — научный сотрудник отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, e-mail: anastasiakaburova@mail.ru

Author information

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine, e-mail: drapkina@bk.ru;

Ruslan N. Shepel, MD, Assistant Director on Regional Development Programs, Head, Department of Organizational and Methodological Management and Health Care Expertise, Researcher, Department of Functional and Practical Issues of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine, e-mail: r. n.shepel@mail.ru

Tatiana A. Deeva, MD, PhD Student, Department of Propaedeutics, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: deeva_ta@mail.ru;

Anastasia N. Kaburova, MD, Researcher, Department of Functional and Practical Issues of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine, e-mail: anastasiakaburova@mail.ru

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.313.2:616-008.9

Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом?

Е. Л. Заславская¹, В. А. Ионин^{1,2},
С. Е. Нифонтов¹, А. Н. Морозов¹, С. М. Яшин¹,
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:

Заславская Екатерина Леонидовна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)338–66–46.
E-mail: Dr.kzaslavskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию
08.05.18 и принята к печати 18.06.18.

Резюме

Цель исследования — определить риск фибрилляции предсердий (ФП) у больных с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от толщины эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ), концентрации трансформирующего фактора роста бета1 (TGF-beta1) в сыворотке крови и фиброза миокарда левого предсердия (ЛП). **Материалы и методы.** В исследование включено 258 человек: пациенты с МС без ФП (n = 57), больные с МС и ФП (n = 83), пациенты с ФП без МС (n = 36) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n = 82). Уровень TGF-beta1 в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА). ТЭЖ была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). Для оценки фиброза строились анатомические и амплитудные карты ЛП с использованием нефлюороскопической системы электро-анатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, USA). **Результаты.** ТЭЖ у пациентов с МС в сочетании с ФП больше, чем у пациентов с МС без ФП ($4,7 \pm 1,9$ и $4,2 \pm 1,6$ мм соответственно; $p = 0,023$), больше, чем у больных с ФП без МС ($4,7 \pm 1,9$ и $4,3 \pm 1,7$ мм; $p = 0,01$) и значительно больше, чем у здоровых ($4,7 \pm 1,9$ и $2,3 \pm 0,9$ мм соответственно; $p < 0,001$). Выявлена положительная корреляция между ТЭЖ и степенью выраженности фиброза ЛП, оцененного методом картирования ($r = 0,549$; $p < 0,0001$). Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС составила $6700,2 [2588,4; 17500,3]$ пг/мл, была в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без ФП, выше, чем у больных с ФП без МС и в 4,7 раза выше, чем у здоровых ($p < 0,0001$). Выявлены положительные корреляции между TGF-beta1 и объемом ЛП ($r = 0,203$; $p = 0,03$). По данным биномиального регрессионного анализа установлено, что вероятность наличия ФП у пациентов с МС повышали не только традиционные предикторы возникновения данной аритмии — объем ЛП (отношение шансов (ОШ) = 1,092, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,026–1,162, $p = 0,005$), систоли-

ческое артериальное давление (ОШ = 1,093, 95 % ДИ 1,021–1,169, $p = 0,01$), но также ТЭЖ (ОШ = 2,21, 95 % ДИ 1,111–4,386, $p = 0,024$) и TGF-beta1 (ОШ = 1,01, 95 % ДИ 1,006–1,015, $p = 0,002$). **Выводы.** ТЭЖ и концентрация трансформирующего фактора роста бета1 ассоциированы с ФП, в том числе у пациентов с МС. Вероятно, эпикардальный жир и трансформирующий фактор роста бета1 стимулируют фиброз миокарда предсердий, что создает условия для развития ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, трансформирующий фактор роста бета1, эпикардальная жировая ткань, фиброз

Для цитирования: Заславская Е. Л., Ионин В. А., Нифонтов С. Е., Морозов А. Н., Яшин С. М., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? Артериальная гипертензия. 2018;24(3):281–292. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292

Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome?

E. L. Zaslavskaya¹, V. A. Ionin^{1,2},
S. E. Nifontov¹, A. N. Morozov¹, S. M. Yashin¹,
E. I. Baranova^{1,2}, E. V. Shlyakhto^{1,2}

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

² Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina L. Zaslavskaya,
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: memlikster@gmail.com

Received 8 May 2018;
accepted 18 June 2018.

Abstract

Objective. To determine the relationship between the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) and the serum concentration of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) with the severity of left atrial myocardial fibrosis in patients with metabolic syndrome (MS) and to define the role of these factors in atrial fibrillation (AF) development. **Design and methods.** The study included 258 patients: patients with MS without AF ($n = 57$), patients with MS and AF ($n = 83$), patients with AF without MS ($n = 36$), and otherwise healthy subjects without cardiovascular disease and metabolic disorders ($n = 82$). Serum level of TGF-beta1 was assessed by ELISA. Epicardial adipose tissue thickness (EAT) was measured by ultrasound on the Vivid 7 apparatus (General Electric, USA). To assess fibrosis we constructed anatomical and amplitude maps of the left atrium (LA) using the non-fluoroscopic electro-anatomical mapping system CARTO3 (Biosense Webster, USA). **Results.** EAT in patients with MS and AF is higher than in patients with MS without AF ($4,7 \pm 1,9$ and $4,2 \pm 1,6$ mm, respectively, $p = 0,023$), higher than in patients with AF without MS ($4,7 \pm 1,9$ and $4,3 \pm 1,7$ mm, $p = 0,01$) and significantly higher than in healthy subjects ($4,7 \pm 1,9$ and $2,3 \pm 0,9$ mm, respectively, $p < 0,001$). The EAT positively correlated with the percentage of fibrosis of LA estimated by the mapping method ($r = 0,549$, $p < 0,0001$). The serum concentration of TGF-beta1 in patients with AF and MS was $6700,2 [2588,4, 17500,3]$ pg/ml. It was 4,7 times higher than in healthy subjects ($p < 0,0001$), 2,6 times higher than in patients with MS without AF and higher than in patients with AF without MS. Positive correlations were found between TGF-beta1 and LA volume ($r = 0,203$, $p = 0,03$). Binomial regression analysis showed that the probability of AF presence in patients with MS was higher when

traditional predictors of this arrhythmia were present — the volume of the LA (odds ratio (OR) = 1,092, 95 % confidence interval (CI) 1,026–1,162, $p = 0,005$), systolic blood pressure (OR = 1,093, 95 % CI 1,021–1,169, $p = 0,01$), as well as EAT (OR = 2,21, 95 % CI 1,111–4,386, $p = 0,024$) and TGF-beta1 (OR = 1,01, 95 % CI 1,006–1,015, $p = 0,002$). **Conclusions.** Thickness of epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 are associated with AF also in MS. Probably, epicardial fat and transforming growth factor beta1 stimulate atrial myocardial fibrosis which is the risk factor of AF.

Key words: atrial fibrillation, metabolic syndrome, transforming growth factor beta1, epicardial adipose tissue, fibrosis

For citation: Zaslavskaya EL, Ionin VA, Nifontov SE, Morozov AN, Yashin SM, Baranova EI, Shlyakhto EV. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):281–292. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, которое выявляется у 1,5 % взрослого населения развитых стран мира и способствует развитию хронической сердечной недостаточности, инсультов и системных тромбоэмболий [1–3].

Известно, что метаболический синдром (МС) ассоциирован с риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП). В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что наличие МС увеличивает риск развития ФП на 67 %, а наиболее значимые факторы риска ФП среди компонентов МС — артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО). Именно эти компоненты МС оказывают наиболее значимое влияние на ремоделирование сердца [4, 5]. МС, как правило, характеризуется наличием АО (висцерального ожирения). В последнее время уделяется особое внимание изучению роли висцерального ожирения, в частности, эпикардиальной жировой ткани, в развитии ФП [6, 7]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что между толщиной эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖ) и риском развития ФП существует несомненная связь [8, 9]. Доказано, что ТЭЖ более 3,5 мм увеличивает вероятность ФП у пациентов с МС в 4 раза [10].

Патогенное влияние эпикардиальной жировой ткани на миокард заключается в том, что, проникая в миокард предсердий, она формирует эктопические поля жировой ткани между кардиомиоцитами. Жировая ткань оказывает также мощное провоспалительное и профиброгенное влияние на сердце, вызывая гипертрофию миокарда, апоптоз и фиброз. Адипоциты выделяют профиброгенные субстанции, что ведет к формированию локального фиброза, нарушению проведения импульсов и создает условия для формирования очагов re-entry [8, 11, 12].

Среди субстанций, играющих значимую роль в развитии фиброза миокарда предсердий, осо-

бое значение имеет трансформирующий фактор роста бета1 (TGF-beta1) — цитокин, участвующий в регуляции различных биологических процессов в клетках, включая апоптоз, пролиферацию, старение, дифференциацию, миграцию, иммунный ответ, остеогенез, адипогенез и регенерацию. Существует мнение, что TGF-beta1 участвует в процессе формирования фиброза предсердий при ФП [13]. Эта точка зрения основана на результатах исследования биоптатов левого предсердия (ЛП), выявивших прямую корреляцию тканеспецифической экспрессии данного цитокина с объемной фракцией коллагена [14]. Метаанализ 13 исследований (1154 пациента с ФП и 2200 обследованных без аритмии) показал, что повышенный уровень TGF-beta1 в плазме крови увеличивает риск возникновения первого эпизода ФП [15].

Несмотря на большую распространенность ФП в популяции, особенно при МС, механизмы развития этой аритмии не вполне определены. Исходя из этого, **цель** данного **исследования** — определение ТЭЖ, концентрации TGF-beta1 в сыворотке крови и уточнение их взаимосвязи с выраженностью фиброза миокарда ЛП у пациентов с МС для определения возможной роли этих факторов в возникновении ФП.

Материалы и методы

В одномоментное исследование, проводившееся по типу «случай–контроль», было включено 258 обследуемых: пациенты с МС без ФП ($n = 57$), больные с МС и ФП ($n = 83$), пациенты с ФП без МС ($n = 36$) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений ($n = 82$). У пациентов с ФП зарегистрированы пароксизмальная ($n = 90$) или персистирующая ($n = 29$) формы данной аритмии, средняя длительность ФП — $3,5 \pm 1,7$ года. Больных с постоянной формой ФП не включали в исследование, так как целью данной работы было выявление факторов риска возникновения аритмии.

МС диагностировали по критериям Международной федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании зарегистрированных эпизодов аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ) или 24-часового мониторирования (СМЭКГ). Форму ФП определяли согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (РКО/ВНОА/АССХ, 2012).

В исследование не включали пациентов с клинически значимой или выявленной по результатам коронарографии и стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) ишемической болезнью сердца. Также в исследование не включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса, с патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Среди других критериев исключения: патология почек, печени и легких с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе. Все обследованные подписали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

В работе оценивали клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальных исследований: ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ. Протокол трансторакальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). ТЭЖ была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции. Такая техника измерения показала хорошую корреляцию со значениями, полученными по данным магнитно-резонансной томографии сердца [16]. Эпикардальную жировую ткань идентифицировали как гипозоногенное пространство впереди от свободной стенки правого желудочка; ТЭЖ измеряли между эпикардальной поверхностью сердца и висцеральным листком перикарда в конце систолы трижды с вычислением среднего значения.

Концентрация TGF-beta1 была определена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF-beta1 Simplex, Affymetrix (eBioscience, Вена), минимальная концентрация определения — 8,6 пг/мл.

Пациентам с пароксизмальной ФП и с отсутствием эффекта от антиаритмической терапии были определены показания к интервенционному лечению ФП (n = 58), из них 31 пациент без МС

(n = 31) и 27 пациентов с МС (n = 27). В условиях рентгенооперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, USA) и катетера с измерением силы контакта с миокардом ЛП (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, USA) на фоне синусового ритма выполнялось построение биполярных амплитудных карт ЛП, карт оценки времени локальной активации (LAT). Оценка зон низкого вольтажа в спектрах амплитуд 0,2–1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы CARTO3 “area measurement” проводилась в режиме offline. Степень выраженности фиброза миокарда ЛП оценена в процентах от общей площади ЛП [17].

Результаты исследования были внесены в оригинальную базу данных Microsoft Excel. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (σ). Для сравнения показателей с нормальным распределением в независимых группах был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающихся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25 %; 75 %), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна–Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При этом учитывалась поправка Бонферрони. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона при нормальном распределении и критерии Спирмана при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного анализа при оценке влияния факторов на количественные переменные и биномиального регрессионного анализа для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным с расчетом отношения шансов (ОШ) по формуле: $ОШ = e^{bi}$.

Результаты

У всех обследованных оценены антропометрические показатели, характеризующие ожирение. У пациентов с МС индекс массы тела и окружность талии (ОТ) были выше, чем в группе контроля у здоровых, и выше, чем у обследованных с ФП без МС. Анализ антропометрических показателей не выявил различий у пациентов с МС с ФП и без данной аритмии. Уровень артериального давления у пациентов с МС был выше, чем у больных с ФП без МС, и выше, чем в группе контроля. У пациен-

тов с МС концентрация общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов была выше, а концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) была ниже, чем у здоровых. Группы пациентов с МС и ФП и без данной аритмии были сопоставимы по значениям показателей липидограммы. Уровень глюкозы в плазме крови натощак у обследованных с МС был выше, чем у здоровых, а различий в группах с МС с ФП и без данного нарушения ритма не установлено (табл. 1).

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель		МС (–) ФП (–) [1]	МС (+) ФП (–) [2]	МС (+) ФП (+) [3]	МС (–) ФП (+) [4]	p
Число обследованных		82	57	83	36	
Возраст, годы		51,1 ± 7,5	50,8 ± 7,7	54,1 ± 6,7	53,8 ± 8,1	p > 0,05
Пол, мужчины/женщины		40/42	21/36	39/44	20/16	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²		23,5 ± 3,2	34,5 ± 7,4	30,8 ± 6,1	26,1 ± 3,7	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
ОТ, см	мужчины	82,1 ± 4,6	110,2 ± 11,3	112,3 ± 11,4	92,1 ± 8,5	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
	женщины	76,2 ± 5,1	103,2 ± 10,4	106,2 ± 10,3	83,7 ± 14,4	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
САД, мм рт. ст.		114,5 ± 9,3	140,1 ± 28,1	152,3 ± 24,9	120,7 ± 25,6	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
ДАД, мм рт. ст.		72,4 ± 6,4	86,4 ± 11,1	86,2 ± 11,4	73,3 ± 13,2	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
Общий холестерин, ммоль/л		4,7 ± 1,3	5,2 ± 1,3	5,1 ± 1,3	4,9 ± 0,9	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,01, p ₃₋₄ = 0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л		2,7 ± 0,7	3,1 ± 1,1	2,9 ± 0,9	2,5 ± 0,9	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,2	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
	женщины	1,6 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,2	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
Триглицериды, ммоль/л		0,9 ± 0,3	2,3 ± 0,8	2,1 ± 1,2	0,8 ± 0,5	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
Глюкоза сыворотки крови натощак, ммоль/л		4,4 ± 0,6	5,3 ± 1,5	5,3 ± 1,2	4,7 ± 0,5	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СТРУКТУРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА, У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Показатель	МС (-) ФП (-) [1]	МС (+) ФП (-) [2]	МС (+) ФП (+) [3]	МС (-) ФП (+) [4]	p
Размер ЛП, мм	36,4 ± 3,7	43,3 ± 4,1	44,1 ± 5,2	40,3 ± 5,2	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,03$
Объем ЛП, мл	46,8 ± 13,4	71,2 ± 17,8	77,9 ± 22,2	62,3 ± 19,7	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	25,8 ± 6,7	34,9 ± 9,2	39,4 ± 11,2	31,9 ± 9,3	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Объем ПП, мл	43,7 ± 11,6	62,3 ± 15,4	63,8 ± 17,9	57,8 ± 20,1	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Индекс объема ПП, мл/м ²	24,3 ± 5,4	30,5 ± 7,5	32,1 ± 8,8	30,6 ± 10,1	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Фракция выброса ЛЖ (Simpson), %	65,9 ± 5,6	63,7 ± 5,6	62,1 ± 6,4	62,5 ± 4,2	$p > 0,05$
ТЭЖ, мм	2,3 ± 0,9	4,2 ± 1,6	4,7 ± 1,9	4,3 ± 1,7	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,023$ $p_{3-4} = 0,01$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

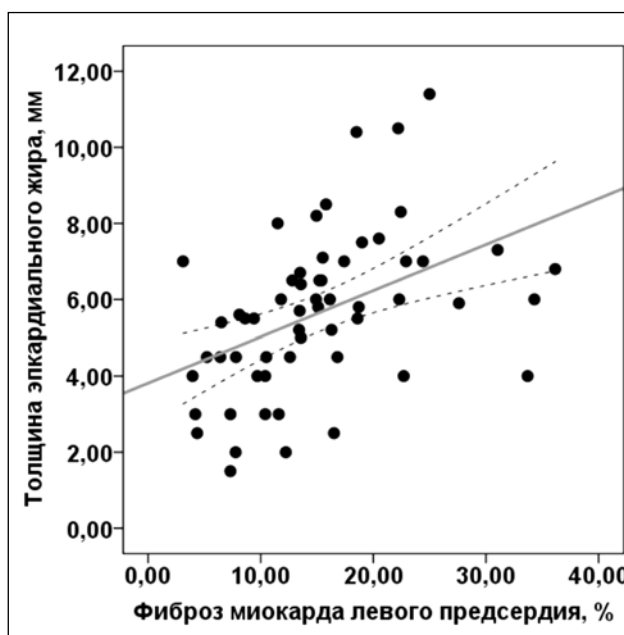
Анализ ЭхоКГ данных показал, что у больных с ФП и МС объем ЛП и индекс объема ЛП были больше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма, и значительно больше, чем у здоровых (табл. 2).

Объем правого предсердия и индекс объема правого предсердия у пациентов с ФП и МС были больше, чем у здоровых. Объем правого предсердия и индекс объема правого предсердия у пациентов с МС в сочетании с ФП и без данной аритмии не различались.

Следует подчеркнуть, что объем ЛП у пациентов с МС даже при отсутствии ФП больше, чем у здоровых ($71,2 \pm 17,8$ и $46,8 \pm 13,4$ мл соответственно, $p < 0,001$). Объем правого предсердия у пациентов с МС был больше, чем у здоровых ($62,3 \pm 15,4$ и $43,7 \pm 11,6$ мл соответственно, $p < 0,001$). Индексы объемов ЛП и правого предсердия у пациентов с МС без ФП также были больше, чем у здоровых.

ТЭЖ у пациентов с МС в сочетании с ФП больше, чем у пациентов с МС без аритмии ($4,7 \pm 1,9$ и $4,2 \pm 1,6$ мм соответственно, $p = 0,023$),

Рисунок 1. Линейный регрессионный анализ связи толщины эпикардиальной жировой ткани и степени выраженности фиброза левого предсердия



больше, чем у больных с ФП без МС ($4,7 \pm 1,9$ и $4,3 \pm 1,7$ мм соответственно, $p = 0,01$), и больше, чем у здоровых ($4,7 \pm 1,9$ и $2,3 \pm 0,9$ мм соответственно, $p < 0,001$).

Корреляционный анализ позволил установить связь между ТЭЖ и показателями, характеризующими ремоделирование предсердий: с размером ЛП ($r = 0,576$; $p < 0,0001$), индексом объема ЛП ($r = 0,460$; $p < 0,0001$), площадью правого предсердия ($r = 0,608$; $p < 0,0001$), индексом объема правого предсердия ($r = 0,399$; $p = 0,01$).

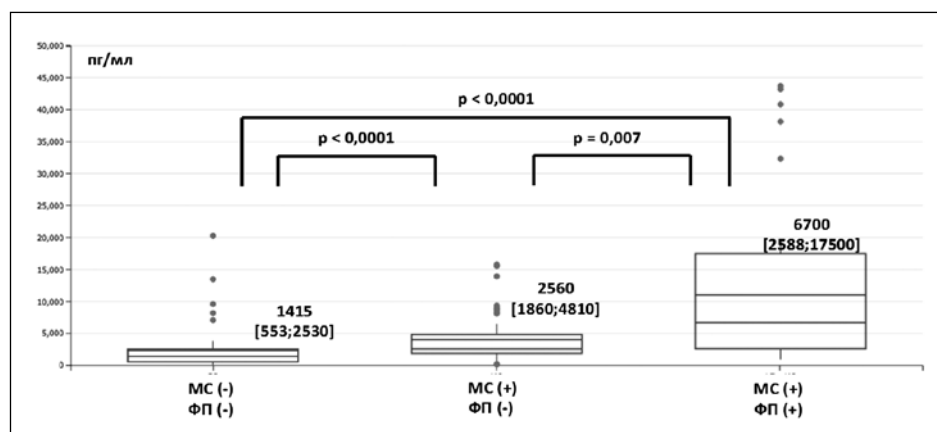
Корреляционный анализ, проведенный у пациентов с ФП, которым выполнялось электроанатомическое картирование ЛП, позволил выявить сильную положительную связь между ТЭЖ и процентом фиброза ЛП ($r = 0,549$; $p < 0,0001$), что подтверждается данными регрессионного анализа ($\beta = 0,811$; $p = 0,0001$) (рис. 1).

Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у практически здоровых обследованных, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, составила $1415,3 [553,2; 2530,4]$ пг/мл. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС составила $6700,2 [2588,4; 17500,3]$ пг/мл и была в 4,7 раза выше, чем у здоровых ($p < 0,0001$). У больных с МС и ФП концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови была в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма (рис. 2).

Уровень TGF-beta1 в крови у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем у больных с ФП без МС ($6700,4 [2588,2,4; 17500,2]$ пг/мл и $2670,3 [2150,2; 3609,4]$ пг/мл соответственно, $p = 0,007$) (рис. 3).

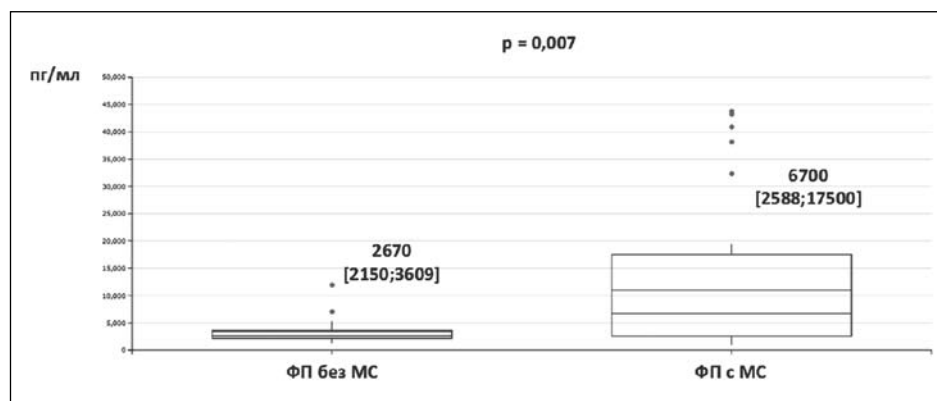
Примечательно, что у пациентов с МС, даже при отсутствии ФП, концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови была в 1,8 раза выше, чем у здоровых

Рисунок 2. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у здоровых, у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и у пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий

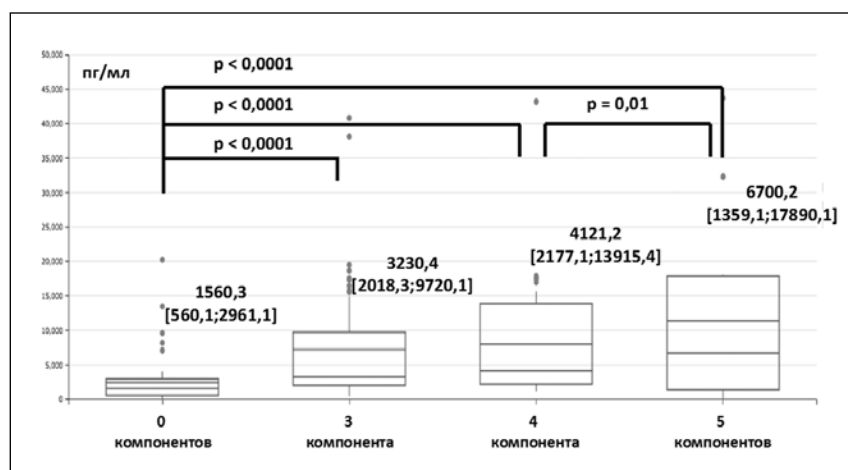


Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Рисунок 3. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома



Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Рисунок 4. Концентрация TGF-beta1 у пациентов с фибрилляцией предсердий и с различным числом компонентов метаболического синдрома

(2560,4 [1860,4; 4810,2] и 1415,3 [553,2; 2530,4] пг/мл соответственно, $p < 0,0001$).

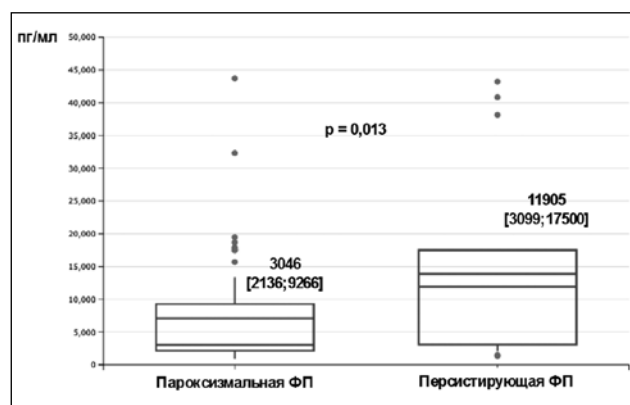
По результатам анализа полученных данных установлена взаимосвязь маркера фиброза TGF-beta1 с основными компонентами МС. Выявлены положительные корреляции между TGF-beta1 и антропометрическими показателями, характеризующими степень выраженности ожирения, такими как масса тела ($r = 0,328$; $p = 0,002$) и индекс массы тела ($r = 0,300$; $p = 0,001$), а также с показателем, характеризующим АО: ОТ ($r = 0,323$; $p = 0,0001$).

Установлена слабая положительная корреляция TGF-beta1 не только с ОТ, но и с другими компонентами МС: уровнем триглицеридов и гликемии ($r = 0,210$ и $r = 0,190$ соответственно, $p = 0,03$). Однако в ходе многофакторного пошагового линейно-регрессионного анализа, в который были включены компоненты МС (АО, АГ, гипергликемия натощак, гипертриглицеридемия, снижение концентрации ХС ЛПВП), установлено, что увеличение ОТ в большей степени влияло на уровень TGF-beta1 в сыворотке крови ($\beta = 0,291$, $p = 0,0001$). Значимой корреляции между концентрацией в сыворотке крови TGFb1 и ТЭЖ установлено не было.

В связи с полученными данными мы проанализировали уровни TGF-beta1 в зависимости от числа компонентов МС и обнаружили, что максимальная концентрация данного маркера фиброза выявлена у пациентов с пятью компонентами МС (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа установлена положительная связь маркера фиброза TGF-beta1 и показателей, характеризующих ремоделирование предсердий: размера ЛП ($r = 0,232$; $p = 0,002$) и объема ЛП ($r = 0,203$; $p = 0,03$). Регрессионный анализ также подтвердил наличие влияния TGF-beta1 на увеличение размера ЛП ($\beta = 0,265$; $p = 0,0001$) и его объема ($\beta = 0,173$; $p = 0,03$).

Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с ФП зависела от формы ФП: у пациентов с персистирующей формой ФП концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови была в 3,9 раза выше, чем у больных с пароксизмальной формой данной аритмии (рис. 5).

Рисунок 5. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

Для оценки связи изучаемых факторов и ФП у пациентов с МС выполнен биномиальный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной было наличие ФП у обследованных лиц с МС. В число ковариат включены: возраст, объемы ЛП и правого предсердия, ОТ, толщина эпикардального жира, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, концентрация ХС ЛПВП, триглицериды, глюкозы, TGF-beta1 в крови. Установлено, что вероятность наличия ФП у пациентов с МС повышали не только традиционные предикторы возникновения данной аритмии — объем ЛП (ОИШ = 1,092, 95 % довери-

тельный интервал (ДИ) 1,026–1,162, $p = 0,005$), систолическое артериальное давление (ОШ = 1,093, 95 % ДИ 1,021–1,169, $p = 0,01$), но также изучаемые факторы: ТЭЖ (ОШ = 2,21, 95 % ДИ 1,111–4,386, $p = 0,024$) и концентрация в сыворотке крови про-фиброгенного фактора TGF-beta1 (ОШ = 1,01, 95 % ДИ 1,006–1,015, $p = 0,002$).

Обсуждение

Распространенность ФП в последние десятилетия неуклонно увеличивается. В значительной степени это связано с увеличением доли пожилых людей в популяции, с увеличением распространенности ожирения, АГ, дислипидемии и нарушений обмена глюкозы, объединяемых термином МС. Патологические механизмы формирования ФП включают структурные изменения сердца, в том числе ремоделирование предсердий и электрические аномалии предсердий (гетерогенность миокарда, повышение автоматизма и нарушение проводимости импульсов) [18].

Фремингемское проспективное исследование доказало, что размер ЛПП является независимым предиктором ФП [19]. Проспективное исследование MONICA/KORA позволило установить, что не только пожилой возраст, но и ожирение, а также АГ ассоциированы с увеличением ЛПП [20]. На фоне МС, характеризующегося, как правило, повышением артериального давления, увеличивается объем циркулирующей крови, ударный объем, повышается напряжение стенок левого желудочка, развиваются концентрическое ремоделирование и гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия [6, 21]. Наличие дилатации предсердий при МС, в том числе без ФП, подтверждено и в нашем исследовании, о чем свидетельствует увеличение объемов и индексов объемов ЛПП и правого предсердия у этих пациентов.

Особое значение в развитии ФП у больных с АО имеет увеличение количества эпикардального жира [11, 22, 23]. В нашей работе показано, что ТЭЖ ткани у пациентов с МС и у больных с МС в сочетании с ФП больше, чем у людей без метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Этот факт полностью подтверждает положение о том, что эпикардальный жир — истинно висцеральный жир и его количество при АО (часто встречающемся компоненте МС) увеличено [16, 18]. Особого внимания заслуживает тот факт, что и у больных с ФП без МС ТЭЖ больше, чем у здоровых людей. Можно предположить, что у этих пациентов увеличено количество висцерального жира, но нет трех компонентов МС. Наличие зависимости между ТЭЖ и ФП подтверждает су-

ществование сильной положительной связи между ТЭЖ и степенью выраженности фиброза (процентом фиброза) ЛПП, диагностированным при помощи электроанатомического картирования.

Локальное воздействие эпикардального жира на миокард предсердий заключается в механическом проникновении между кардиомиоцитами, что вызывает неоднородность миокарда и появление участков повторного входа возбуждения импульсов [8, 12]. Кроме того, жировая ткань выделяет провоспалительные и профиброгенные цитокины, способствующие развитию фиброза, и еще больше усугубляет неоднородность миокарда предсердий, повышая риск возникновения ФП [11, 24].

Фиброз миокарда предсердий — один из основных патогенетических механизмов развития ФП. Причины развития фиброза миокарда многочисленны: активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, TGF-beta1, тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и галектина-3 [12, 25, 26].

Роль TGF-beta1 в развитии ФП, в том числе при МС, изучена недостаточно. В нашем исследовании установлено, что концентрация TGF-beta1 у больных с ФП в сочетании с МС в 4,7 раза выше, чем у здоровых, и в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без данной аритмии, и выше, чем у пациентов с ФП без МС. При персистирующей форме ФП концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови выше, чем при пароксизмальной. Наши данные подтверждают результаты немногочисленных клинических исследований, выполненных на сравнительно небольших когортах пациентов, которые показали, что уровень TGF-beta1 у пациентов с ФП выше, чем у лиц без аритмии [27]. Ранее проведенный метаанализ установил наличие ассоциации между высоким уровнем TGF-beta1 в плазме и развитием новых случаев ФП [15].

TGF-beta1 — цитокин, являющийся наиболее мощным стимулятором синтеза коллагена фибробластами сердца, экспрессируется преимущественно в моноцитах и макрофагах, которые содержат его постоянно, но секретируют только при активации. Сигнальные пути, в которых задействован данный цитокин, выполняют интегральную функцию в процессах фиброза. Некоторые исследователи полагают, что TGF-beta1 является главным медиатором и ключевым фактором сигнального каскада фиброгенеза, в том числе и в фибробластах сердца [13, 28, 29], и он не только стимулирует синтез коллагена фибробластами сердца, но и замедляет процесс деградации коллагена, стимулируя синтез ингибиторов протеаз, подавляющих активность тканевых ингибиторов металлопротеиназ [30], а также

играет важную роль в развитии ФП, так как фиброз миокарда, опосредованный TGF-beta1, является селективным и затрагивает в первую очередь предсердия [27]. Ранее нами были получены результаты положительной корреляции между TGF-beta1 и долей фиброза ЛП у пациентов с ФП, в том числе в сочетании с МС ($r = 0,594$, $p < 0,001$) [17].

Несмотря на то, что в данной работе не было выявлено значимой корреляции ТЭЖ и TGF-beta1, однако, согласно выполненным ранее исследованиям, было установлено, что в эпикардальной жировой ткани экспрессия TGF-beta1 значимо выше, чем в подкожной жировой клетчатке, и было выявлено, что эта экспрессия значимо выше у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом [31].

Таким образом, ТЭЖ и концентрация в сыворотке крови профиброгенного трансформирующего фактора роста бета1 ассоциированы с ФП, в том числе у пациентов с МС. Вероятно, эпикардальный жир и трансформирующий фактор роста бета1 стимулируют фиброз миокарда предсердий, что создает условия для развития ФП.

Выводы

1. ТЭЖ у больных с ФП в сочетании с МС больше, чем у пациентов с МС без аритмии, больше, чем у больных с ФП без МС и значительно больше, чем у обследованных без метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Концентрация в сыворотке крови TGF-beta1 у больных с ФП в сочетании с МС в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без аритмии, выше, чем у больных с ФП без МС, и в 4,7 раза выше, чем у обследованных без метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

3. У больных с ФП увеличение ТЭЖ в большей степени влияет на степень выраженности фиброза миокарда ЛП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Yoshida T, Fujii T, Uchino S, Takinami M. Epidemiology, prevention, and treatment of new-onset atrial fibrillation in critically ill: a systematic review. *J Intensive Care*. 2015;3(11):1–11. doi:10.1186/s40560-015-0085-4
- Norberg J, Bäckström S, Jansson JH, Johansson L. Estimating the prevalence of atrial fibrillation in a general population using validated electronic health data. *Clin Epidemiol*. 2015; 3: (19) 1–11. doi:10.2147/CLEP.S53420
- Chen LY, Sotoodehnia N, Buzkova P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and

cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173 (1):29–35. doi:10.1001/2013.jamainternmed.744

4. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am Heart J*. 2010;159(5):159–164. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005

5. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1295–301. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.051

6. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1565–1572. doi:10.1093/eurheartj/ehv486

7. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis. Effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (16):2022–2035. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002

8. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodeling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53–61. doi:10.1093/eurheartj/ehv625

9. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and risk of atrial fibrillation: a systemic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J*

10. *Epidemiol*. 2017;32(3):181–192. doi:10.1093/eurheartj/ehv625
Ионин В. А., Листопад О. В., Нифонтов С. Е., Баранова Е. И., Соболева А. В., Шляхто Е. В. Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2015;22(1):43–46. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46 [Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, Baranova EI, Soboleva AV, Shlyakhto EV. Role of galectin 3 and epicardial fat thickness in the development of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2015;22(1):43–46. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46 In Russian].

11. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. 2017;595(12):3907–3917. doi:10.1113/JP273049

12. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016;109(4):502–509. doi:10.1093/cvr/cvw001

13. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):758–770. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.045

14. Cao H, Zhou Q, Lan R, Roe OD, Chen X, Chen Y et al. A functional polymorphism C-509T in TGFβ-1 promoter contributes to susceptibility and prognosis of lone atrial fibrillation in Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(11):e112912. doi:10.1371/journal.pone.0112912

15. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of plasma transforming growth factor-β1 levels and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155275. doi:10.1371/journal.pone.0155275

16. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2003;88(11):5163–5168. doi:10.1210/jc.2003-030698

17. Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Ионин В. А., Ма И, Нифонтов С. Е., Баранова Е. И. и др. Роль трансформирующего фактора роста бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018;154(2):60–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66 [Zaslavskaya EL, Morozov AN, Ionin VA, Ma I, Nifontov SE, Baranova EI et al. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin-3 in formation of the left atrium fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic. Russian Journal of Cardiology. 2018;(2):60–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66 In Russian].

18. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1–76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022

19. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. Circulation. 1994;89(2):724–730. doi:10.1161/01.CIR.89.2.724

20. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Döring A et al. The aging process of the heart. Obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging. The MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. J Am Coll Cardiol. 2009;54(21):1982–1989. doi:10.1161/01.CIR.89.2.724

21. Alpert MA, Omran J, Bostick PB. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. Curr Obes Rep. 2016;5(4):424–434. doi:10.1007/s13679-016-0235-6

22. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. Eur Heart J. 2015;36(13):795–805. doi:10.1093/eurheartj/ehv099

23. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, Capasso L, Cargnelli M, Pelissero G et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. Europace. 2017;19(5):747–752. doi:10.1093/europace/euw398

24. Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, Rojas J, Ferreira A, Rivas-Ríos JR et al. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications. Cardiol Res Pract. 2016; article ID:1291537;1–15. doi:10.1155/2016/1291537

25. Протасов К. В., Доржиева В. З., Батунова Е. В.. Биомаркеры почечной функции и системного фиброза у больных фибрилляцией предсердий. Забайкальский мед. вестн. 2017;2:20–27. [Protasov KV, Dorzhieva VZ, Batunova EV. Biomarkers of renal function and fibrosis in patients with atrial fibrillation. Transbaikalian Medical Bulletin. 2017(2)20–27. In Russian].

26. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2013;10(1):90–100. doi:10.1016/j.hrthm.2012.08.043

27. Rahmutula DI, Marcus GM, Wilson EE, Ding CH, Xiao Y, Paquet AC et al. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor-β1. Cardiovasc Res. 2013;99(4):769–779. doi:10.1093/cvr/cvt074

28. Khan, R. Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. Immunology. 2006;118(1):10–24. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313

29. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGFβ-1 signaling in fibrosis. Growth Factors. 2011;29(5):196–202 doi:10.1016/j.bbdis.2009.06.004

30. Wang Y, Hou X, Li Y. Association between transforming growth factor 1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects. J Biomed Science. 2010;17(23):1–5. doi:10.1186/1423-0127-17-23

31. Wang Q, Xi W, Yin L, Wang J, Shen H, Gao Y et al. Human epicardial adipose tissue cTGF expression is an independent risk factor for atrial fibrillation and highly associated with atrial fibrosis. Scientific Reports. 2018;8(1):3585. doi:10.1038/s41598-018-21911-y

Информация об авторах

Заславская Екатерина Леонидовна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нифонтов Сергей Евгеньевич — врач ультразвуковой диагностики клиники терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Морозов Александр Николаевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 с клиникой, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 3 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яшин Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, 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, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.

Author information

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, Assistant, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Valeriy A. Ionin, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology

and Functional Diagnostics, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Researcher, Laboratory of the Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey E. Nifontov, MD, Specialist in Ultrasound Diagnostics, In-Patient Department of Therapy # 1, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandr N. Morozov, MD, Assistant, Department of Surgery # 2, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Director, Research Institute for Cardiovascular Diseases, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg; Head, Laboratory of the Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey M. Yashin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Surgery # 2, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Evgeniy V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Science, Honored Scientist of Russia, General Director of the Almazov National Medical Research Centre, President of the Russian Society of Cardiology, Main Cardiologist of St Petersburg and the North-West Federal District, Head, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.2:616.12-008.331.1

Адгезивная молекула JAM-A и патогенетические механизмы формирования гипертонической болезни

Б. И. Кузник¹, С. О. Давыдов¹, А. В. Степанов¹,
Е. С. Гусева², Ю. Н. Смоляков¹, И. В. Файн³

¹ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Чита, Россия

² Инновационная клиника «Академия здоровья»,
Чита, Россия

³ Элфи-Тек Лтд, Реховот, Израиль

Контактная информация:

Степанов Александр Валентинович,
ФГБОУ ВО Читинская ГМА
Минздрава России,
ул. Горького, д. 39 а, Чита,
Россия, 672000.
E-mail: avster@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
05.06.17 и принята к печати 23.11.17.

Резюме

За последние годы показано, что важная роль в патогенезе гипертонической болезни (ГБ) принадлежит адгезивной молекуле JAM-A. Нашими исследованиями установлено, что у женщин с ГБ содержание JAM-A значительно возрастает. Одновременно у больных женщин в крови возрастает содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, увеличивается атерогенный индекс, уменьшается концентрация эстрогена, прогестерона и пролактина, что свидетельствует о повышенном риске возникновения атеросклероза и преждевременном старении. С помощью анализа спеклов установлено, что при ГБ у женщин значительно изменяются гемодинамические индексы. Выявлены прямые и обратные связи между содержанием JAM-A, уровнем артериального давления, отдельными показателями липидного обмена и гемодинамическими индексами, как у здоровых, так и у страдающих ГБ женщин. Представленные данные свидетельствуют о важном значении JAM-A в патогенезе ГБ.

Ключевые слова: JAM-A, гипертоническая болезнь, артериальное давление, липидный спектр, прогестерон, эстроген, пролактин, гемодинамические индексы

Для цитирования: Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Гусева Е. С., Смоляков Ю. Н., Файн И. В. Адгезивная молекула JAM-A и патогенетические механизмы формирования гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):293–302. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-293-302

The junctional adhesion molecule-A (JAM-A) and pathogenetic mechanisms of essential hypertension

B. I. Kuznik¹, S. O. Davydov¹, A. V. Stepanov¹,
E. S. Guseva², Y. N. Smolyakov¹, I. V. Fine³

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

² Innovative Clinic "Health Academy", Chita, Russia

³ Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel

Corresponding author:

Alexander V. Stepanov,
Chita State Medical Academy,
39A Gorky street, Chita, 672000 Russia.
E-mail: avster@rambler.ru

Received 5 June 2017;
accepted 23 November 2017.

Abstract

Recent studies demonstrated an important role of the junctional adhesion molecule-A (JAM-A) in the pathogenesis of essential hypertension. Our studies showed higher content of JAM-A in women with essential hypertension. Also hypertensive women have higher levels of very low-density lipoprotein (VLDL), higher atherogenic index and lower concentrations of estrogen, progesterone and prolactin, indicating an increased risk of atherosclerosis and premature aging. By the laser speckle showed that the hemodynamic indices considerably change in essential hypertension. The levels of JAM-A correlate with blood pressure, lipids and hemodynamic indices, both in healthy subjects and in women with essential hypertension. The data demonstrate the importance of JAM-A in the pathogenesis of essential hypertension.

Key words: JAM-A, essential hypertension, blood pressure, lipid profile, progesterone, estrogen, prolactin, hemodynamic indices

For citation: Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Guseva ES, Smolyakov YN, Fine IV. The junctional adhesion molecule-A (JAM-A) and pathogenetic mechanisms of essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(3):293–302. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-293-302

Введение

Патогенез гипертонической болезни (ГБ) к настоящему времени достаточно хорошо изучен. Дольше всего известно, что в основе развития гипертонии заложен стойкий дисбаланс между прессорными и депрессорными факторами гемодинамической и нейрогуморальной регуляцией артериального давления (АД) [1, 2]. Основными параметрами, влияющими на уровень АД, являются сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов. В регуляции этих параметров принимают участие симпатoadrenalовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС), вазопрессин, оксид азота, простагландины, эндотелин и многие другие нейрогуморальные факторы [3–5]. Вместе с тем за последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что в патогенезе артериаль-

ной гипертонии и гипертонических кризов значительную роль играет адгезивная молекула JAM-A (Junctional adhesion molecules A).

Установлено, что в плазме пациентов с артериальной гипертонией уровень JAM-A значительно выше, чем у субъектов с нормальным АД [6]. Более того, у больных с артериальной гипертонией по сравнению с людьми, у которых АД находилось в норме, в подкожной вене нижней конечности увеличена концентрация мРНК (митохондриальной рибонуклеиновой кислоты) JAM-A. Предполагается, что определение JAM-A может играть существенную роль в механизме развития ГБ, а повышение концентрации этой молекулы должно явиться прогностическим тестом, подтверждающим возможность развития артериальной гипертонии и гипертонических кризов [7, 8].

Вместе с тем до сих пор остается неизученным вопрос, на какие патогенетические звенья ГБ оказывает воздействие адгезивная молекула JAM-A. Окончательно не выяснен вопрос, существуют ли связи между концентрацией JAM-A, уровнем АД и гемодинамическими показателями у здоровых женщин и лиц с ГБ. Этой проблеме и посвящено наше исследование.

Материалы и методы

Наши наблюдения проведены на 37 женщинах с артериальной гипертензией II стадии, имеющих высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст обследуемых составил $57,8 \pm 5,7$ года.

Основной диагноз эссенциальной гипертензии женщинам был выставлен по наличию признаков поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиографии), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий, сопровождаемых стабильным повышением АД.

Исключением из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, сопровождаемые повышением АД, а также врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при индексе массы тела более $40,0 \text{ кг/м}^2$.

Все больные женщины получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, а также фиксированные и оптимальные нефиксированные комбинации указанных антигипертензивных средств. Кроме того, преимущественно большинству женщин были назначены статины. На момент исследования у 60 % из них был достигнут целевой уровень АД, у 40 % — показатели АД соответствовали I-й степени артериальной гипертензии, что потребовало дополнительной коррекции доз назначенных препаратов. Группу контроля составили 30 относительно здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и массе тела.

Кровь для исследования всех изучаемых показателей забиралась утром натощак. Содержание

JAM-A выявлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp. (США) на аппарате Chem Well (США).

Содержание женских половых гормонов — эстрогена и прогестерона, а также пролактина определялось методом ИФА на аппарате Advia Centaur, Siemens (Германия) с реактивами фирмы DPC (Германия).

У всех без исключения женщин регистрировалась эхокардиограмма и определялся липидный спектр. На биохимическом анализаторе Siemens Dimension (Германия) с использованием реактивов Siemens (Германия) определяли общий холестерин (ОХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Индекс атерогенности устанавливался аппаратом автоматически.

Одной из задач наших исследований явилось изучение взаимосвязи между содержанием JAM-A и колебаниями кровотока у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. Используя новый вид датчика (mDLS) и новый алгоритмический подход, мы [9] разработали методику для разложения сигнала на различные компоненты, связанные с разными гемодинамическими источниками.

Миниатюрный датчик динамического рассеяния света (mDLS от Elfi-Tech) позволяет измерять спекл-сигналы лазера, инициированные кожным кровотоком. Датчик состоит из близко расположенных излучателей между двумя фотоприемниками и устройством сбора данных. Небольшое расстояние между детекторами и источником позволяет подавлять эффект многократного отражения света. Детектируются только фотоны, которые были непосредственно отражены от эритроцитов. Многократная фиксация лазерных пятен (спеклов) формирует спекловую статистику.

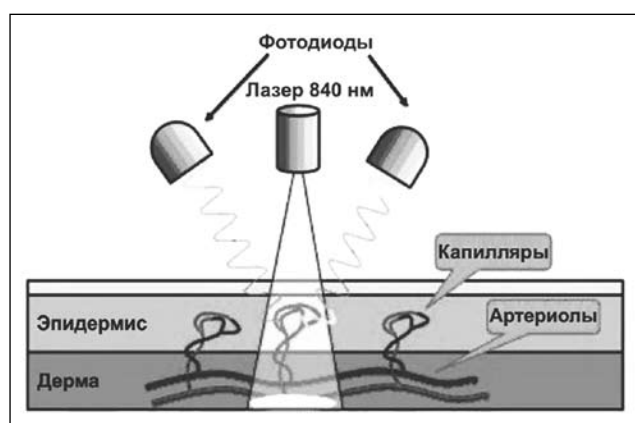
Относительное движение эритроцитов в сосудах определяется скоростным профилем межслойного движения крови. Реологический термин «скорость сдвига» является почти синонимом градиента скорости. Скорость сдвига определяется диаметром сосуда. Высокая скорость сдвига достигается при быстром кровотоке и малом диаметре сосуда. Низкая скорость сдвига присутствует при низкой скорости потока в крупных сосудах. Для небольших артериол (15–60 микрон) колебание скорости между систолической и диастолической фазами — от 1,5 до 2,5 мм/с (средняя скорость составляет около 10 мм/сек). Скорость сдвига для малых артериол соответствует от 400 (1/сек) до 1400 (1/сек). Для капилляров от 5–10 микрон, где средняя скорость

равняется приблизительно 0,2 мм/сек, она может находиться в диапазоне от 50 до 100 (1/с). Измеряемый сигнал может быть выражен в терминах динамического рассеяния света (DLS). Этот формализм рассматривает относительное движение рассеивателей в качестве основного источника динамики лазерных пятен.

Следовательно, применяемый нами метод подразумевает исследование ламинарных течений в сосудах разного диаметра. Основным критерием данного метода является скорость межслоевого сдвига (shear rate) и ее сочетание с вязкостью (shear stress). Динамика данного показателя определяется калибром сосуда, скоростью движения крови в центре сосуда, ее вязкостью и другими процессами, протекающими в сосудистом русле (в том числе и пристеночными).

Для облегчения интерпретации многочастотного анализа мы ввели так называемый гемодинамический индекс — НІ. Зависимость НІ от скорости сдвига интерпретируется путем сопоставления каждой полосы частот этого теста. Различия между диапазонами скоростей сдвига (частотными диапазонами) тесно связаны с типом течения крови (капиллярная, артериальная, пристеночная). НІ, связанные с очень низким диапазоном частот (НІ1), определяют пристеночное взаимодействие с эритроцитами, высокочастотная область (НІ3) характеризует в основном быстрый поток в центре сосуда. НІ2 ассоциирован преимущественно с прекапиллярным и капиллярным кровотоком (рис. 1).

Рисунок 1. Схема измерения параметров микроциркуляции



Примечание: Относительные индексы RH11, RH12, RH13 обозначают нормированный вклад каждой компоненты в общие динамические процессы. $RH11 = H11 / (H11 + H12 + H13)$. $RH12 = H12 / (H11 + H12 + H13)$. $RH13 = H13 / (H11 + H12 + H13)$.

Для каждого НІ (НІ1–НІ3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока — осцилляторный гемодинамический индекс (ОНИ).

Определены следующие ОНИ: 0,005–0,05 Гц — движение крови, ассоциированное с эндотелием (NEUR), 0,05–0,15 Гц — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER), 0,15–0,6 Гц — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и 0,6–3 Гц — пульсовые толчки (PULSE).

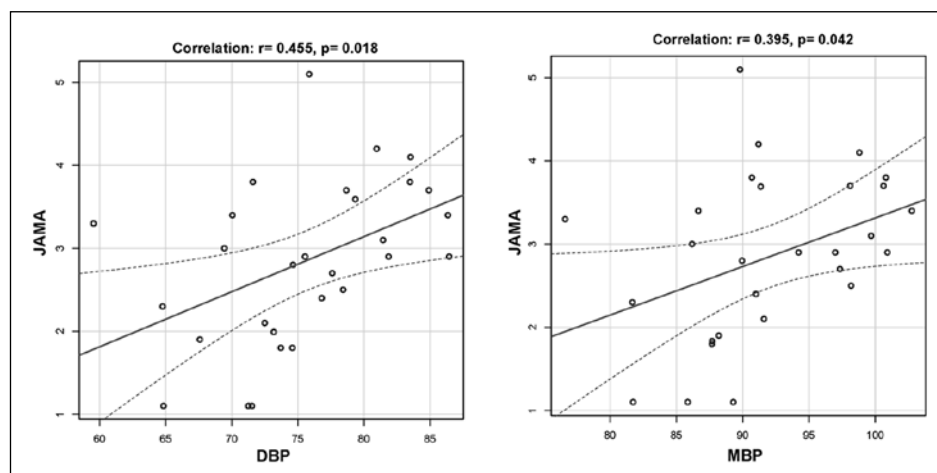
Статистическая обработка выполнена с помощью языка R [10]. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (М) и стандартные отклонения (SD). Для оценки связей между JAM-A и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий показателей в группах использовался ранговый критерий Вилкоксона (Манна–Уитни). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что у женщин с ГБ значительно повышается содержание адгезивной молекулы JAM-A. Если в контроле концентрация JAM-A соответствовала $2,2 \pm 0,4$ пкг/мл, то у больных — $3,5 \pm 0,3$ пкг/мл ($p < 0,05$).

Аналогичные результаты получены другими исследователями. Так, у крыс с предгипертензией и спонтанно развившейся гипертензией обнаружено повышенное содержание JAM-A в микроциркуляторном русле ствола головного мозга, легких, сердца, печени, почек и селезенки [8]. Более того, повышенная экспрессия JAM-A в сосудах крыс и содержание этого белка в крови выявлено в двух негенетических моделях артериальной гипертензии: 2К-1С и при центральном или периферическом введении ангиотензина II. Повышенная регуляция JAM-A в обеих этих моделях не является вторичной по отношению к артериальной гипертензии, ибо уровень адгезивной молекулы всегда возрастает еще до значительного повышения максимального АД. Кроме того, в модели 2К-1С, если только высокая концентрация белка JAM-A сохранялась в пределах 3 недель, то он в дальнейшем, несмотря на драматическое увеличение АД между 3 и 6 неделями, практически не изменялся. Точно так же у крыс, которым ежедневно вводили по 50 нг/кг/мин ангиотензина II, экспрессия JAM-A увеличилась на 5-е сутки, тогда как АД стало незначительно отличаться от контроля лишь к 10-му дню [7].

Мы решили изучить, существуют ли корреляционные отношения между содержанием JAM-A и уровнем систолического, диастолического и среднего АД (рис. 2). Наши наблюдения показали, что у здоровых женщин существуют по-

Рисунок 2. Взаимосвязь между содержанием JAM-A и уровнем диастолического (DBP) и среднего артериального давления (MBP)

ложительные взаимосвязи средней силы между концентрацией JAM-A и уровнем диастолического и среднего АД. Вместе с тем у больных эссенциальной гипертензией выявить подобной зависимости не удалось.

Полученные нами данные находят частичное подтверждение в работах других исследователей. Так, было показано, что существует тесная прямая корреляция между содержанием sF11R (секреторный рецептор к молекуле JAM-A) и уровнем систолического и диастолического давления. При использовании блокаторов РААС такая связь не проявляется [6]. Не исключено, что в наших исследованиях отсутствие взаимосвязей между содержанием JAM-A и уровнем АД у больных ГБ объясняется приемом ими блокаторов РААС. В то же время полученные нами факты могут найти и другое объяснение. Известно, что значительное повышение содержания JAM-A происходит за несколько дней до возникновения гипертонического криза, а в дальнейшем после его ликвидации снижается и даже может приходить к норме [7]. В наших наблюдениях у всех больных отмечались стабильные показатели

АД. Их различия у разных больных были незначительны, что и могло отразиться на результатах корреляционного анализа. Однако решение этого вопроса требует проведения дальнейших исследований на более разнородной группе больных.

В следующей серии наших исследований мы сравнили показатели липидного спектра у здоровых лиц и женщин с артериальной гипертензией.

Как и следовало ожидать, у женщин с ГБ (табл. 1) увеличено содержание ОХС, ТГ, ЛПОНП и повышен атерогенный индекс.

У здоровых женщин выявлены отрицательные связи между содержанием JAM-A, ОХС ($r = -0,629$) и ЛПНП ($r = -0,442$). У женщин с ГБ наблюдалась иная картина: обнаружены отрицательные связи между JAM-A и содержанием ТГ ($r = -0,316$) и ЛПОНП ($r = -0,261$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что не только высокое содержание JAM-A опасно для организма, но и низкий его уровень может приводить к патологии. В частности, установлено, что значительный дефицит JAM-A в клетках костного мозга препятствовал адгезии моноцитов и таким образом

Таблица 1

**ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН
И ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Показатель	Здоровые люди	Больные ГБ
ОХС, ммоль/л	$4,91 \pm 0,16$	$5,56 \pm 0,18^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,97 \pm 0,03$	$1,76 \pm 0,09$
ТГ, ммоль/л	$1,14 \pm 0,15$	$1,89 \pm 0,23^*$
ЛПНП, ммоль/л	$3,41 \pm 0,18$	$3,73 \pm 0,19$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,39 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,03^*$
ИА, усл. ед.	$2,95 \pm 0,17$	$3,40 \pm 0,21^*$

Примечание: ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ГБ — гипертоническая болезнь; ИА — индекс атерогенности; * — значимость различий между показателями $p < 0,05$.

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ
У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Исследуемый показатель	Здоровые люди	Больные ГБ
Эстрадиол, пг/мл	93,3 ± 12,5	20,2 ± 1,2*
Прогестерон, нг/мл	0,91 ± 0,35	0,38 ± 0,06*
Пролактин, нг/мл	10,6 ± 1,3	7,3 ± 0,4*

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; * — значимость различий между группами $p < 0,05$.

Таблица 3

**МАТРИЦА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ ИНДЕКСОВ
У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ (M ± SD)**

Гемодинамический индекс	Здоровые люди	Больные ГБ
HI1	274,8 ± 58,1	214,9 ± 80,7, $p = 0,005$
HI2	368,3 ± 107,9	289,5 ± 131,7, $p = 0,044$
HI3	208,1 ± 43,8	175,8 ± 48,1, $p = 0,036$
RHI1	0,325 ± 0,018	0,317 ± 0,033, $p = 0,247$
RHI2	0,429 ± 0,023	0,408 ± 0,052, $p = 0,399$
RHI3	0,246 ± 0,019	0,274 ± 0,051, $p = 0,046$
HI1-HI3	66,7 ± 28,2	39,02 ± 45,6, $p = 0,007$
HI1/HI3	1,33 ± 0,14	1,20 ± 0,26, $p = 0,047$
MAYER_HI2	0,083 ± 0,026	0,070 ± 0,020, $p = 0,036$

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь.

увеличивал сосудистую проницаемость и формирование атеросклеротических повреждений [8].

В следующей серии исследований нами было изучено содержание половых гормонов у здоровых женщин и больных ГБ (табл. 2).

Установлено, что у больных женщин наблюдается уменьшение содержания всех трех гормонов — эстрадиола, прогестерона и пролактина.

Известно, что между уровнем пролактина и состоянием сердечно-сосудистой системы имеются довольно сложные взаимоотношения. Установлено, что при гиперпролактинемии осложняется течение сердечно-сосудистых заболеваний, возникает эндотелиальная дисфункция, сопровождаемая инфарктами миокарда, повышается АД, нередко возникают тромбофлебиты и даже состояние, напоминающее тромбофилию [11–13]. Не исключено, что снижение уровня пролактина при ГБ может быть защитной реакцией, препятствующей возникновению высокой гипертонии.

Большинство исследований свидетельствует о том, что эстроген является одним из факторов, снижающих риск развития ГБ. Доказано, что эстроген модулирует функции РААС и благотворно влияет на сердечно-сосудистую функцию посредством действий не только на почки, сердце и сосудистую систему, но и на центральную нервную систему,

и играет важную защитную роль в отношении профилактики развития ГБ [14–17]. Более того, у женщин репродуктивного возраста вероятность и риск развития ГБ возрастают при эстрогеновой недостаточности, что приводит к снижению содержания окиси азота, в то время как артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе может развиваться из-за недостатка половых гормонов [18].

Показано, что введение прогестерона в эксперименте и клинике приводит к снижению АД при эклампсии, а также гипертонии беременных [19], что в значительной степени связано с подавлением функции РААС [20].

С учетом представленных позиций становится ясно, что снижение уровня эстрогена и прогестерона у женщин в менопаузе является фактором, усугубляющим развитие ГБ.

Нами не выявлено значимых взаимосвязей между содержанием JAM-A и уровнем половых гормонов. Полученные данные могут быть объяснены тем, что в нашей работе наблюдения проведены на однородных группах здоровых лиц и больных женщинах, возраст которых варьировал в небольших пределах.

В следующей серии наблюдений мы решили проследить, как изменяется характер гемодинамических индексов у женщин с ГБ (табл. 3).

Абсолютные показатели гемодинамических индексов оказались значимо меньше в группе пациентов с ГБ, то есть наблюдается общее снижение микроциркуляторной динамики (уменьшение гемодинамических индексов НН1 — медленная, НН2 — средняя и НН3 — высокая скорость сдвига). Для нормированной оценки состояния микроциркуляторного русла нами использован коэффициент НН1/НН3 (рассчитываемый у каждого испытуемого), свидетельствующий о преобладании у больных ГБ медленной компоненты. Следует отметить, что при ГБ в области промежуточных осцилляций (НН2) выявляются значимые отклонения осцилляторных индексов *MAYER_HN2*, отражающих очень медленные колебания кровотока, регулируемые барорецепторной нейронной сетью с частотой около одного раза в 10 секунд (ритм Майера). К сожалению, клиническая значимость этого процесса до сих пор мало исследована [21].

Мы считаем, что полученные нами данные вполне объяснимы. По современным представлениям, ведущая роль в поддержании функциональных свойств сосудистой стенки принадлежит эндотелию. Известно, что ГБ сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией, в свою очередь сопровождаемой одновременно нарушениями деятельности сердца [22–25]. В то же время не подлежит сомнению, что эндотелиоциты, обладая механосенсорами, определяют интенсивность ответа со стороны сосудистой стенки на действие самых различных раздражителей. Между тем движение крови в артериальных сосудах создает напряжение сдвига, прямо пропорциональное объемной скорости кровотока и показателям вязкости крови, а при изменениях давления в сосуде и нарушениях напряжения сдвига эндотелий стремится обеспечить стабильную гемодинамику за счет регулирования процессов вазоконстрикции и вазодилатации [26, 27]. При этом происходит структурно-функциональная перестройка сосудистой стенки: реактивное утолщение стенки резистивных сосудов. Подобная перестройка эндотелия с нарушениями его функций является одним из ключевых факторов патогенетических механизмов развития ГБ. Утолщение стенки артерий ведет к сужению просвета сосудов и, соответственно, к повышению периферического сосудистого сопротивления даже при нормальном тоне гладкой мускулатуры сосудистого русла. Разумеется, все перечисленные сдвиги не могут не отразиться на исследуемых нами гемодинамических показателях.

Напомним, что в сосудистом русле (за исключением микроциркуляторного) эритроциты человека и млекопитающих перемещаются в плазме крови

не хаотично, а в постоянном вращательном движении, совершая вокруг своей оси до 90 об/сек. В соответствии же с законами гидродинамики эритроцит располагается в капилляре вдоль его оси. При этом его вращение прекращается, но возникает деформация, благодаря чему увеличивается площадь поверхности эритроцита, а также происходит перемещение цитоплазмы, что чрезвычайно важно не только для поддержания оптимальной диффузии газов — O_2 и CO_2 , но и для стабильности кровотока. При ГБ вязкость крови возрастает, что не только отражается на процессах гемодинамики, но и на исследуемых нами гемодинамических индексах.

Но вряд ли полученные нами данные могут быть объяснены лишь указанными сдвигами. Не подлежит сомнению, что индекс НН1 в значительной степени зависит от разности заряда эритроцитов и эндотелия сосудистой стенки. Согласно представлениям А. Л. Чижевского [28], все жидкие среды организма (протоплазма клеток, межклеточная жидкость, лимфа и кровь) являются электростатическими коллоидами, так как их частицы несут отрицательный заряд. Такой же заряд имеют плазма и все форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), что приводит к электрорапору (электроотталкиванию из-за одноименности зарядов) между ними, препятствует их сталкиванию друг с другом, а также агрегации и адгезии (прилипанию) к сосудистой стенке. Следует обратить внимание на то, что отрицательный заряд эритроцитов у больных ГБ и атеросклерозом, по сравнению со здоровыми людьми, значительно снижен и находится в прямой зависимости от концентрации антитромбинов в крови и в обратной — от уровня фибриногена. Установлено, что по оси сосуда эритроциты движутся более быстро, чем на периферии. У стенки сосуда медленно перекачиваются лейкоциты, порой выходя за его пределы в ткани. При наличии эндотелиальной дисфункции интима по отношению к адвентиции, а также к форменным элементам крови может приобретать положительный заряд, что и является одной из многих причин изменения гемодинамических индексов при ГБ и сопровождающем ее атеросклерозе [29].

Мы считаем, что снижение электрокинетического заряда эритроцитов при атеросклерозе является одним из факторов, влияющих на состояние гемодинамических индексов при ГБ. Наличие электрораспора создает оптимальные условия для циркуляции крови [28]. Известно, что при самых различных хронических заболеваниях инфекционного, воспалительного или иного характера в той или иной степени возникает эндотелиальная дисфункция [23, 30, 31], что, безусловно, отражается на заряде эн-

дотелиоцитов [29], а возможно, и форменных элементах крови. Уменьшение разности потенциалов между сосудистым эндотелием и эритроцитами должно приводить к сдвигам непульсативного гемодинамического индекса.

Кроме того, при возникновении эндотелиальной дисфункции усиливается экспрессия на сосудистой стенке адгезивных молекул. Известно, что адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки обеспечивают межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, что определяет их роль как в условиях нормы, так и при патологии. Неоспоримо доказано участие этих молекул в процессах формирования, функционирования и регенерации сосудистого русла, а также в развитии самых ранних этапов дисфункции эндотелия [8, 30], что приводит к усилению адгезивных свойств эндотелиоцитов, а это не может не сказаться на непульсативном индексе. Более того, установлено, что перераспределение и усиление экспрессии узловых адгезивных молекул семейства JAMs (JAM-A, JAM-B) отражается на состоянии турбулентного потока крови [32]. Более того, молекулы семейства JAMs, локализованные в основном в месте контактов клеток эндотелия, а также на поверхности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, играют существенную роль во многих клеточных процессах, регулировании околоклеточной проницаемости и тем самым оказывают влияние на интенсивность кровотока [33].

В следующей серии исследований мы попытались установить, существуют ли связи между содержанием адгезивной молекулы JAM-A и состоянием кровотока у здоровых и больных артериальной гипертензией женщин.

Нами выявлены значимые связи JAM-A с «капиллярным» гемодинамическим индексом HI2, как в его абсолютном ($-0,412$; $p = 0,0454$), так и нормированном — RHI2 ($-0,456$; $p = 0,025$) выражении. В то же время наши данные не исключают возможность отрицательных взаимосвязей между содержанием JAM-A и гемодинамическим индексом HI1 ($-0,387$; $p = 0,062$), разностью гемодинамических индексов HI1-HI3 ($-0,353$; $p = 0,091$), а также индексом RHI3 ($0,332$; $p = 0,113$).

Выявленные воздействия JAM-A на кровоток могут быть связаны с пролиферацией и миграцией эндотелиоцитов, а также регулированием барьерных функций сосудистой стенки [30]. Кроме того, JAM-A служит адгезивной молекулой для лейкоцитов, являясь лигандом для интегрина LFA-1 (leukocyte function associate antigen) или CD11a/CD18, благодаря чему принимает непосредственное участие в процессе миграции белых клеток крови [34]. JAM-A является также рецептором тромбоцитов,

вовлекая их в процесс адгезии и индуцированную антителами агрегацию [8]. Все эти процессы не могут не отразиться на особенностях кровотока.

Заключение

Все представленные данные свидетельствуют о возможной роли адгезивной молекулы JAM-A в патогенезе ГБ. Не исключено, что сдвиги в содержании JAM-A предшествуют наступлению гипертонических кризов [7, 8], а в дальнейшем при нормализации АД эта адгезивная молекула не играет существенной роли в регуляции АД. В то же время тонкие механизмы, объясняющие значение JAM-A в механизме развития сдвигов со стороны АД, пока еще далеки от окончательного разрешения.

Нами установлено, что у здоровых и больных ГБ женщин существуют отрицательные связи между уровнем JAM-A, с одной стороны, и содержанием холестерина и ЛПНП — с другой. Вполне возможно, что эта реакция носит компенсаторный характер и направлена на нормализацию липидного спектра. Однако обнаруженные факты могут найти и иное объяснение — снижение концентрации JAM-A может способствовать развитию атеросклеротических изменений в сосудах, что отягощает течение ГБ.

Особый интерес с нашей точки зрения представляет исследование при ГБ абсолютных и относительных гемодинамических и осцилляторных индексов, а также их зависимость от содержания адгезивной молекулы JAM-A, обладающей полипотентным действием в отношении многих форменных элементов крови. В этом направлении нами получены лишь первые результаты, а объяснение их нуждается в дальнейших, более тщательных исследованиях, чему и будут посвящены наши последующие работы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Чазова И. Е., Мычка Б. В. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2002;8(1). Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com> [Chazova IE, Mochka VB. Metabolic syndrome and arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2002;8(1). Available from: <http://www.consilium-medicum.com>. In Russian].
2. Кобалава Ж. Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы. Артериальная гипертензия. 2014;20(1):19–26. [Kobalava JD. New European recommendations on arterial hypertension: long-awaited answers and new questions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(1):19–26. In Russian].
3. Ибрагимова Х. И., Мамаев С. Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений. Клиниче-

- ская геронтология. 2017;1–2:57–63 [Ibragimova HI, Mamayev SN. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of arterial hypertension and its complications. *Klinicheskaya Gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2017;1–2:57–63. In Russian].
4. Ruilope LM, Tamargo J. Aldosterone a relevant factor in the beginning and evolution of arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(5):468–469. doi:10.1093/ajh/hpx010
 5. Calleja Rivero JL, Zepa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review. *Medwave*. 2016;16(8): e6549. doi:10.5867/medwave.2016.08.6549
 6. Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ehrlich YH, Kornecki E et al. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/ junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):500–5.
 7. Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):552–560.
 8. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С., Козина Л. С., Дьяконов М. М. Адгезивная молекула JAM-A и молекулярные механизмы возрастной патологии: обзор литературы и собственных данных. *Успехи геронтологии*. 2015;28(4):656–668. [Kuznik BI, Khavinson VKh, Tarnovskaya SI, Linkova NS, Kozina LS, Dyakonov MM. Adhesion molecule JAM-A and molecular mechanisms of age-related pathology: a review of literature and own data. *Advances in Gerontology*. 2015;28(4): 656–668. In Russian].
 9. Fine I, Kuznik B, Kaminsky A. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):2–7.
 10. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>
 11. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens*. 2010;28(7):1400–5.
 12. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54(1):98–105.
 13. Therakelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U et al. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2): pii:e002640. doi:org/10.1161/JAHA.115.002640
 14. Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(5):R459–63. doi:10.1007/s11906-013-0408-6
 15. Xue B, Zhang Z, Beltz TG, Johnson RF, Guo F, Hay M et al. Estrogen receptor- β in the paraventricular nucleus and rostroventrolateral medulla plays an essential protective role in aldosterone/salt-induced hypertension in female rats. *Hypertension*. 2013;61(6):1255–62. doi:org/10.1155/2016/2158971
 16. Subramanian M, Hahn-Townsend C, Clark KA, Mohan-Kumar SM, MohanKumar PS. Chronic estrogen exposure affects gene expression in the rostral ventrolateral medulla of young and aging rats: possible role in hypertension. *Brain Res*. 2015;1627:134–42. doi:10.1016/j.brainres.2015.09.007
 17. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Морарь Н. В. Влияние кинезитерапевтических процедур на содержание ирисина у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от массы тела и гормонального статуса. *Патол. физиол. и экспер. терапия*. 2016;4:47–51. [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NI. The influence of kinesiotherapy procedures for the maintenance irisin in women with diseases of the cardiovascular system, depending on body mass, and hormonal status. *Patol Physiology and the Expert Therapy = Russian Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016;4:47–51. In Russian].
 18. Ratiani L, Khorava M, Dgebuadze M, Zhvania N, Sanikidze T. The role of estrogens in pathogenesis of age-related arterial hypertension. *Georgian Med News*. 2012;(208–209):71–6.
 19. Kiprono LV, Wallace K, Moseley J, Martin J Jr, Lamarca B. Progesterone blunts vascular endothelial cell secretion of endothelin-1 in response to placental ischemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(1):44.e1–6.
 20. Wyskida M, Wyskida K, Olszanecka-Glinianowicz M, Maruniak-Chudek I, Sikora J, Chudek J. Hypertension in the course of primary aldosteronism during pregnancy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:207–13.
 21. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovascular Research*. 2006;70(1):12–21.
 22. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, Ueland Th, Øie E, Otterdal K et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):1909–1919.
 23. Wolf SI, Howat S, Abraham DJ, Pearson JD, Lawson C. Agonistic anti-ICAM-1 antibodies in scleroderma: activation of endothelial pro-inflammatory cascades. *Vascul Pharmacol*. 2013; 59(1–2):19–26. doi:10.1016/j.vph.2013.05.002
 24. Arends SJ, Damoiseaux JG, Duijvestijn AM. Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Autoimmunity*. 2013;46(7):463–70. doi:10.1183/09031936.00164209
 25. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Морарь Н. В. Изменение концентрации ирисина в крови больных гипертонической болезнью после физической нагрузки. *Кардиология*. 2017;57(4):77–78. [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NI. The change in the concentration of irisin in the blood of patients with essential hypertension after exercise. *Kardiologia*. 2017;57 (4):77–78. In Russian]. doi: org/10.18565/cardio.2017.4.77–78
 26. Moriel P, Moriel P, Sevanian A, Ajzen A. Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension. *Braz J Med Bio Res*. 2002;35(11):1301–1309.
 27. Шаповалов К. Г., Бурдинский Е. Н., Степанов А. В. Оптимизация компонентов регуляции сосудистого тонуса и состояния микроциркуляторного гемостаза на фоне продленной регионарной блокады при местной холодовой травме. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;3:20–21. [Shapovalov KG, Burdinskaya EN, Stepanov AV. Optimization of the components of regulation of vascular tone and microcirculatory haemostasis on the background of prolonged regional blockade with local cold injury. *Anesthesiology i Reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology*. 2008;3:20–21. In Russian].
 28. Чижевский А. Л. Структурный анализ движущейся крови. М.: Издательство Академии наук СССР, 1959. 473 с [Chizhevsky AL. Structural analysis of moving blood. М.: Academy of Sciences of the USSR, 1959. 473 p. In Russian].
 29. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с. [Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of hemostasis regulation in norm and pathology. Chita: Express Publishing, 2010. 832 p. In Russian].
 30. Иванов А. Н., Норкин И. А., Пучиньян Д. М., Широков В. Ю., Жданова О. Ю. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(4):34–49. [Ivanov AN, Norkin IA, Puchinyan DM, Shirokov VY, Zhdanova OY. Adhesive molecules of the vascular wall endothelium. *Progress in Physiological Sciences*. 2014;45 (4):34–49. In Russian].

31. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Солпов А. В., Порушничак Д. Б. Лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения в различных бассейнах сосудистого русла у больных хронической формой ИБС. Забайкальский мед. вестник. 2012;2:92–100. [Kuznik BI, Vitkovsky YA, Solpov AV, Porushnichak DB. Leukocyte-erythrocyte-platelet relationships in various regions of the vascular bed in patients with chronic forms of ischemic heart disease. Transbaikal Medical Bulletin. 2012;2:92–100. In Russian].

32. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(11):2292–301.

33. Zhao H, Yu H, Martin TA, Teng X, Jiang WG. The role of JAM-B in cancer and cancer metastasis (Review). *Oncol Rep.* 2016;36(1):3–9.

34. Schmitt MM, Megens RT, Zerneck A, Bidzhekov K, van den Akker NM, Rademakers T et al. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis. *Circulation.* 2014;129(1):66–76. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.014

Информация об авторах

Кузник Борис Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России;

Давыдов Сергей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России;

Степанов Александр Валентинович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицины катастроф Читинская ГМА Минздрава России;

Гусева Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по инновациям Инновационной клиники «Академия здоровья»;

Смоляков Юрий Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской физики ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России;

Файн Илья Вульфович — доктор медицины, генеральный директор научно-производственного объединения «Элфи-Тек», Реховот, Израиль.

Author information

Boris I. Kuznik, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Physiology, Chita State Medical Academy;

Sergey O. Davydov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Orthopaedic Surgery, Chita State Medical Academy;

Aleksandr V. Stepanov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Emergency Medicine, Chita State Medical Academy;

Ekaterina S. Guseva, MD, PhD, Deputy Director on Innovations of the Innovation Clinic “Health Academy”;

Yuri N. Smolyakov, MD, PhD, Head, Department of Medical Physics, Chita State Medical Academy;

Ilya V. Fine, MD, General Director, Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-055

Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии

Х. И. Ибрагимова, С. Н. Маммаев, Д. А. Омарова

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

Контактная информация:

Ибрагимова Ханича Ибрагимовна,
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала,
Республика Дагестан, Россия, 367012.
E-mail: ibragimova3953@mail.ru

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

Резюме

В настоящее время хорошо описаны различия между мужчинами и женщинами в области эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений и исходов большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Эти различия обусловлены особенностями экспрессии генов половых хромосом и, соответственно, отличными уровнями половых гормонов, что, в свою очередь, приводит к половым особенностям функционирования сердечно-сосудистой системы (в частности, различия динамики сосудистых реакций, ремоделирования миокарда, метаболизма лекарственных препаратов и других функций). Гендерные особенности течения артериальной гипертензии обусловлены не только биологическими, но и социально-культурными факторами (различия в поведении, форме питания, образе жизни; копинг-стратегии; особенности в отношении к лечению и профилактике заболеваний и так далее). Проблема половых особенностей в регуляции артериального давления и терапевтических подходов к лечению артериальной гипертензии продолжает оставаться предметом пристального интереса и дискуссий. Этим определяется актуальность настоящей статьи.

Ключевые слова: половые особенности, артериальное давление, артериальная гипертензия

Для цитирования: Ибрагимова Х. И., Маммаев С. Н., Омарова Д. А. Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):303–308. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308

Gender-specific regulation of blood pressure and antihypertensive treatment

Kh. I. Ibragimova, S. N. Mammaev, J. A. Omarova
Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Corresponding author:
Khanicha I. Ibragimova,
Dagestan State Medical University,
1 Lenin square, Makhachkala,
Dagestan, 367012 Russia.
E-mail: ibragimova3953@mail.ru

*Received 7 November 2016;
accepted 7 August 2017.*

Abstract

The epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, treatment effects and outcomes of the majority of cardiovascular disease differ between men and women. These differences occur due to the various expression of sex chromosome genes resulting in the different levels of sex hormones. As a result, gender-related differences in the functioning of cardiovascular system are well-known, including vascular regulation, heart remodeling, drug metabolism, etc. Gender differences related to the cultural and social factors (behaviour, nutrition, life style, coping-strategies, relation to the disease and its prevention, etc.) also affect the course of cardiovascular diseases including hypertension. The gender-related issues of the regulation of blood pressure and therapeutic approaches to the treatment of hypertension remain the subject of high interest and debate.

Key words: gender particular qualities, blood pressure, hypertension

For citation: Ibragimova KhI, Mammaev SN, Omarova JA. Gender-specific regulation of blood pressure and antihypertensive treatment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):303–308. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308

Существуют хорошо описанные гендерные различия большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в области эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений, эффектов терапии и исходов [1–4]. Они возникают вследствие биологических особенностей организма женщин и мужчин, а именно — разницы экспрессии генов половых хромосом, и, соответственно, различий в уровне половых гормонов, что, в свою очередь, приводит к половым особенностям функционирования сердечно-сосудистой системы. Например, в литературе описаны гендерные различия динамики сосудистых реакций и образования оксида азота (NO), ремоделирования миокарда в условиях его перегрузки, метаболизма лекарственных средств вследствие разницы в экспрессии цитохрома [3, 4].

Факторы, обуславливающие гендерные различия в течении артериальной гипертензии

Гендерные особенности течения артериальной гипертензии (АГ) обусловлены не только биологическими, но и социально-культурными факторами: различия в поведении, форме питания, образе жизни; несхожие способы борьбы со стрессом; социально-экономическое неравенство; нарушение сна; расстройство настроения; особенности в отношении к лечению и профилактике заболеваний и так далее [5].

Кроме того, беременность, использование оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии в постменопаузе может влиять на механизмы регуляции артериального давления (АД) у женщин. Все это играет свою роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [6, 7].

Распространенность артериальной гипертензии и ее осложнений у мужчин и женщин

В распространенности АГ прослеживаются половые и возрастные особенности. По данным ряда авторов, у женщин в возрасте до 40 лет реже выявляется АГ, чем у мужчин [6–10]. В индустриальных странах ССЗ — наиболее частая причина смертности среди женщин. К 55 годам частота заболеваний коронарных сосудов у женщин составляет одну треть от частоты данной патологии у мужчин [1, 6]. Кроме того, в молодости и первой половине жизни у женщин отмечается более низкий уровень систолического АД, чем у мужчин. Диастолическое АД, как правило, у женщин несколько ниже, чем у мужчин, независимо от возраста. Такие различия в уровне АД могут отчасти объяснить более низкий уровень развития ССЗ и более медленное прогрессирование почечной патологии у более молодых женщин. Но на шестом десятке ситуация меняется на противоположную. Заболеваемость у них начинает нарастать более интенсивно, чем среди мужской половины населения, достигнув сопоставимого с ними уровня в возрасте около 60 лет. После этого возрастного рубежа распространенность АГ среди женщин превышает таковую у мужчин. Таким образом, благоприятные половые различия нивелируются с наступлением менопаузы [1, 6].

Статистические данные последних лет показывают, что среди лиц женского пола уровень информированности об имеющейся у них АГ выше. Также у женщин отмечается и более высокий уровень контроля АД [11, 12].

Согласно исследованию J. Boggia и соавторов (2011), в котором оценивались результаты суточного мониторирования АД в зависимости от особенностей и абсолютного риска, сопряженного с уровнем АД, были получены данные о более выраженной взаимосвязи у женщин, чем у мужчин, показателей ночного АД с частотой возникновения всех сердечно-сосудистых осложнений (ССО), общей смертности, коронарных осложнений и cerebrovasкулярных событий [13]. Из этого следует, что у женщин показатель потенциально предотвратимых осложнений выше, чем у мужчин, и составляет 35,1% против 24,2% всех ССО, 23,1% против 12,3% в отношении общей смертности, 35,1% против 19,4% для коронарных осложнений и 38,3% против 25,9% для cerebrovasкулярных событий [13]. Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о большом неиспользованном потенциале антигипертензивной терапии в снижении частоты ССО у женщин.

Механизмы, ответственные за половые различия в регуляции АД, в настоящее время считаются

не до конца изученными. В ряде экспериментов над животными была продемонстрирована взаимосвязь снижения АД и блокирования андрогенных рецепторов. Так, E. M. Rodenburg и соавторы (2011) в своем исследовании изучали у животных мужского пола соотношение «АД-натрийурез» при индуцировании повышения АД. Кастрация восстанавливала исходные показатели. Это доказывает влияние половых гормонов на задержку натрия и резистентность сосудов [14, 15].

L. A. Fortepiani и соавторы (2003) в своем исследовании вводили тестостерон крысам со спонтанной гипертензией после проведения у них овариоэктомии, что сопровождалось повышением АД. Этот эксперимент позволяет предположить, что андрогены могут играть определенную роль в повышении АД, которое происходит у женщин в постменопаузе [15].

Исследования A. Pechere-Bertschi с соавторами (2004) показали, что как эндогенные, так и экзогенные женские половые гормоны оказывают влияние на чувствительность системной и почечной гемодинамики к соли. Так, почечная гемодинамика и тубулярная чувствительность к соли высоки в течение всего нормального менструального цикла и при приеме гормональных контрацептивов. У молодых женщин это не приводит к повышению АД, даже если они применяют оральные контрацептивы. После наступления менопаузы возрастает чувствительность к соли со стороны АД, что приводит к изменению соотношения «АД-натрийурез» и, соответственно, повышению АД. Такие изменения могут объясняться как возрастными изменениями в почках, так и изменением гормонального профиля: снижением синтеза эстрадиола, дисбалансом между уровнем андрогенов и уровнем женских половых гормонов [16]. Дефицит эстрогенов сопровождается развитием относительной гиперандрогении, которая способствует или усугубляет развитие инсулинорезистентности, что сопровождается гиперинсулинемией, дислипидемией, увеличением активности симпатoadреналовой системы, повышением реабсорбции натрия в почечных канальцах, задержкой жидкости, увеличением массы тела, что создает предпосылки для развития АГ. Результаты данного исследования подчеркивают важность учета фазы менструального цикла во время проведения обследований у женщин и указывают на предопределение эффективности применения препаратов группы диуретиков в постменопаузе.

Женские половые гормоны, по-видимому, защищают от натрийзависимого повышения АД посредством увеличения почечной экскреции натрия.

В числе механизмов, которые были предложены для описания влияния эстрогенов на АД, приводятся следующие:

1. Поддержание нормальной функции сосудистого эндотелия, соответственно, увеличение эндотелийзависимой продукции оксида азота, простациклина и развитие вазодилатации;

2. Снижение активности ренина плазмы, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), экспрессии АТ1 рецепторов сосудов и продукции супероксида;

3. Снижение содержания эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторным действием [16, 17].

Активация симпатической нервной системы, повышение аппетита по отношению к соли и модуляция многофункциональной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — все это может играть свою роль в патогенезе повышения чувствительности к соли в условиях утраты протективной функции эстрогенов [16].

Имеющиеся на сегодняшний день в научной литературе данные об участии этих механизмов в регуляции АД у женщин достаточно ограничены. Поэтому данная проблема является перспективной областью для будущих клинических исследований.

Наряду с гендерными особенностями механизмов развития АГ в нашей работе заслуживают внимания и различия в адаптации сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин к повышенным уровням АД. У мужчин выявляется более выраженное развитие гипертрофии миокарда, чем у женщин [18]. Ремоделирование сердца представляет собой сложный процесс, в который вовлечены кардиомиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиоциты и клетки, участвующие в реакции воспаления. Конечным результатом являются гипертрофия кардиомиоцитов, фиброз, воспаление, сосудистое и электрофизиологическое ремоделирование. Хотя эстрогены, по всей видимости, играют важную роль в ослаблении этого негативного процесса, но механизмы, посредством которых пол оказывает влияние, еще предстоит определить [18].

Эффективность терапии артериальной гипертензии у мужчин и женщин

Учитывая рассмотренные нами различия в механизмах регуляции АД между мужчинами и женщинами, следует предположить необходимость дифференцированного терапевтического подхода. Эффективность фармакологических подходов к лечению АГ в снижении риска развития ССО на сегодняшний день тщательно изучена [19, 20]. Женская выборка в этих крупных клинических исследованиях достаточно репрезентативна. Но ни проведение post-hoc

анализов, ни метаанализы не дали оснований для гипотезы гендерных различий в ответе на антигипертензивную терапию и изменение частоты клинических исходов. Результаты крупного метаанализа, включившего 31 большое рандомизированное исследование, продемонстрировали, что лечение АГ у женщин в возрасте старше 55 лет сопровождалось снижением частоты летальных и нелетальных цереброваскулярных исходов в среднем на 38%, коронарных осложнений — на 25% и числа случаев сердечно-сосудистой смертности — на 17% [18]. Не было выявлено различий в степени снижения риска развития неблагоприятных исходов на фоне антигипертензивной терапии между женщинами и мужчинами. В результате этого метаанализа был сделан еще один вывод: достижение целевых уровней АД играет большую роль в улучшении прогноза, чем конкретный вариант применявшейся медикаментозной терапии.

Гендерные различия в паттерне выписываемых антигипертензивных препаратов прослеживаются в нескольких крупных исследованиях. В частности, во Framingham Heart Study 38% женщин и только 23% мужчин получали тиазидные диуретики [21]. Аналогичные данные были получены в когортах в National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): более высокий показатель назначения диуретиков (31,6% против 22,3%) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (11,3% против 8,7%) у женщин по сравнению с мужчинами [22].

Некоторые исследования показали, что применение антигипертензивных лекарственных препаратов значительно выше среди женщин, чем среди мужчин (61,4% против 56,8%). Среди пациентов, получающих терапию, доля принимающих 3 антигипертензивных препарата или более была ниже среди женщин, чем среди мужчин, особенно среди пожилых людей (60–69 лет: 12,3% против 19,8%; 70–79 лет: 18,6% против 21,2%, ≥ 80 лет: 18,8% против 22,8%). Только 44,8% женщин достигает контроля АД по сравнению с 51,1% мужчин [22]. Это может быть обусловлено такими механизмами, как артериальная жесткость, гиперактивация РААС, дисфункция эндотелия, которые не учитываются в рутинной клинической практике. Не исключается и более низкий уровень приверженности к лечению у женщин.

К сожалению, контроль АД хуже среди пожилых женщин с высокой степенью сердечно-сосудистого риска. Данные Framingham Heart Study показали связанное с возрастом снижение степени контроля АД, которое было более выражено у женщин, чем у мужчин [21]. Среди пациентов с АГ в возрасте старше 80 лет только 23% женщин по срав-

нению с 38 % мужчин достигали показателей АД < 140/90 мм рт. ст. [21].

По данным исследования NHANES, уровень недостаточного контроля АД составил $50,8 \pm 2,1$ % у мужчин и $55,9 \pm 1,5$ % у женщин. При этом у последних отмечался более высокий уровень других сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, которые, вероятно, могли способствовать менее успешным результатам лечения АД у пожилых женщин [23]. Среди них — абдоминальное ожирение, повышенный уровень общего холестерина и низкий показатель холестерина липопротеинов высокой плотности [23]. В популяции NHANES женщины были подвержены более высокому риску развития ССО, чем мужчины. У 53 % женщин и только у 41 % мужчин выявлено более трех факторов риска из шести, изучаемых в исследовании ($p < 0,001$).

Рассматривая роль немедикаментозных методов в лечении АД, целесообразно представить данные метаанализа, посвященного эффективности снижения потребления соли [24]. Даже умеренное снижение потребления соли с 9–12 до 3 г в сутки в течение 4 недель сопровождалось относительно одинаковым снижением АД как у мужчин, так и у женщин. При этом отмечено небольшое увеличение физиологической активности ренина плазмы, альдостерона и норадреналина.

Побочные эффекты антигипертензивной терапии, как правило, встречаются с более высокой частотой у женщин, чем у мужчин. Дисэлектролитемия на фоне приема мочегонных препаратов наблюдается чаще у женщин [25]. Также у них больше случаев возникновения кашля при терапии ингибиторами АПФ (иАПФ) и периферических отеков при лечении блокаторами кальциевых каналов [25].

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что существуют гендерные различия в реакции на антигипертензивные препараты [26]. Однако в крупномасштабных исследованиях, в которых изучалась эффективность бета-блокаторов, иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и диуретиков, нет упоминания, что каким-то образом оценивались конечные точки отдельно в группах мужчин и женщин [27]. Поэтому возможность существования различий в эффективности антигипертензивных препаратов между женщинами и мужчинами существует. В первую очередь, по-видимому, это может касаться выбора терапии у женщин в постменопаузе. Серьезным основанием для этого является то, что абсолютное число женщин, умерших от ССЗ ежегодно, начиная с 1984 года, превышает аналогичный показатель у мужчин [28].

Заключение

Таким образом, проблема лечения АД и профилактики ее осложнений у женщин нуждается в дальнейшем изучении. Именно поэтому создаются клинические рекомендации по снижению сердечно-сосудистого риска у женщин [19, 29, 30]. Исследования в этом направлении в медицинской науке активно продолжаются.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):38–360.
2. Anstey ED, Li S, Thomas L, Wang TY, Wiviott SD. Race and sex differences in management and outcomes of patients after ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarct: Results from the NCDR. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):585–595.
3. Potočnjak I, Bodrožić-Džakić T, Šmit I, Trbušić M, Milošević M, Degoricija V. Gender-associated differences in acute heart failure patients presenting to emergency department. *Acta Clin Croat*. 2015;54(3):257–2565.
4. Kes VB, Jurašić MJ, Zavoreo I, Lisac M, Jelec V, Matovina LZ. Age and gender differences in acute stroke hospital patients. *Acta Clin Croat*. 2016;55(1):69–78.
5. Di Pilla M, Bruno RM, Taddei S, Virdis A. Gender differences in the relationships between psychosocial factors and hypertension. *Maturitas*. 2016;2(16):30135–30139.
6. Сметник В. П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Консилиум медикум. 2002; Экстра-выпуск: 3–6. [Smetnik VP. Protective effect of estrogens on the cardiovascular system. *Consilium Medicum*. 2002; Extra edition: 3–6. In Russian].
7. Юренива С. В., Мычка И. Б., Ильина Л. М., Толстов С. Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;4:128–135. [Yureneva SV, Ichka IB, Ilina LM, Tolstov SN. Features of risk factors for cardiovascular disease in women and the role of sex hormones. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;4:128–135. In Russian].
8. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Бадин Ю. В. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007. Проблемы женского здоровья. 2011;4(6):5–11. [Belenkov YuN, Fomin IV, Badin YuV. Gender differences in the prevalence and effectiveness of treatment of hypertension in the European part of the Russian Federation: results of the study EPOCH-2007. *Problems of Women's Health*. 2011;4(6):5–11. In Russian].
9. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):101–104. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Gender differences in cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):101–104. In Russian].
10. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия

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

11. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. NCHS Data Brief. 2013;133:1–8.

12. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2012. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/has/has11.pdf>

13. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. Hypertension. 2011;57(3):397–405.

14. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract. 2004;139:3–19.

15. Fortepiani LA, Zhang H, Racusen L, Roberts LJ, Reckelhoff JF. Characterization of an animal model of postmenopausal hypertension in spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 2003;41(3 Pt 2):640–645.

16. Pechère-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. Am J Hypertens. 2004;17(10):994–1001.

17. Sharula I, Chekir C, Emi Y, Arai F, Kikuchi Y, Sasaki A et al. Altered arterial stiffness in male-to-female transsexuals undergoing hormonal treatment. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(6):932–940.

18. Patrizio M, Marano G. Gender differences in cardiac hypertrophic remodeling. Ann Ist Super Sanita. 2016;52(2):223–229.

19. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(5):1545–1588.

20. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J et al. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J. 2008;29(21):2669–2680. doi:10.1093/eurheartj/ehn427

21. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. J Am Med Assoc. 2005;294(4):466–472.

22. 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):789–798.

23. Ong KL, Tso AW, Lam KS, Cheung BM. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. Hypertension. 2008;51(4):1142–1148.

24. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4):CD004937.

25. Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(1):95–104.

26. 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 [published corrections appear in Circulation. 2011;123:e616 and Circulation. 2011;124:e175]. Circulation. 2011;123(21):2434–2506.

27. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD002003.

28. Engberding N, Wenger NK. Management of hypertension in women. Hypertens Res. 2012;35(3):251–260.

29. Heida KY, Bots ML, de Groot CJ, van Dunné FM, Hammoud NM, Hoek A et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: a Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(17):1863–1879.

30. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update. A guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(11):1243–1262.

Информация об авторах

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: hepar-sul-dag@mail.ru;

Ибрагимова Ханича Ибрагимовна — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ibragimova3953@mail.ru;

Омарова Джамила Авадзиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: domarova@yandex.ru.

Author information

Suleyman N. Mammaev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy № 1, Dagestan State Medical University, e-mail: hepar-sul-dag@mail.ru;

Khanicha I. Ibragimova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy № 1, Dagestan State Medical University, e-mail: ibragimova3953@mail.ru;

Jamila A. Omarova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy № 1, Dagestan State Medical University, e-mail: domarova@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.2:616.12-008.331.1-053

Содержание адипокинов в сыворотке крови и экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в мышечной ткани артерий у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста

А. В. Саковская, В. А. Невзорова, Е. А. Коцюрбий, Р. Е. Костив, Т. А. Бродская, Н. И. Репина
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

Контактная информация:

Саковская Анастасия Владимировна,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России,
пр. Острякова, д. 2, Владивосток,
Россия, 690002.
Тел.: +7(423)242-97-78.
E-mail: fpctheray@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.17. и принята к печати 12.10.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить содержание сывороточных адипокинов и степень экспрессии рецепторов адипонектина 1-го типа (AdipoR1) в артериях мелкого и среднего диаметра мышечной ткани плеча у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) молодого и среднего возраста. **Материалы и методы.** В исследование были включены всего 50 пациентов с АГ 1–3-й степени от 18 до 60 лет, 30 из которых были прооперированы по поводу травматических переломов плеча. Контрольную группу составили 20 практически здоровых некурящих добровольцев, 10 из которых были прооперированы по поводу травматических переломов плеча. Уровень адипонектина и лептина в крови определяли методом иммуноферментного анализа. Биоптат мышечной ткани обрабатывали иммуногистохимическим методом с использованием первичных поликлональных кроличьих антител против AdipoR1 (Santa Cruze, sc-99183, США, 1:500). Для оценки результатов использована программа Statistica 6.0. Вычислен критерий U Манна–Уитни. Применен метод корреляционного анализа Спирмена. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. **Результаты.** Пациенты с АГ молодого и среднего возраста имеют более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), содержания общего холестерина, липопротеинов низкой плотности по сравнению с лицами контрольной группы без АГ. Содержание адипонектина у пациентов с АГ составило 5,48 (4,11; 6,95) мкг/мл ($p > 0,05$). Среднее значение концентрации лептина у пациентов с АГ составило 3,0 (2,2; 3,5) мкг/мл ($p > 0,05$). В группе женщин с АГ содержание лептина составило 3,4 (2,7; 3,6) мкг/мл ($p < 0,05$). У женщин установлена положительная связь содержания лептина с ИМТ ($r = 0,6$; $p = 0,001$), ОТ ($r = 0,5$; $p = 0,02$). В контрольной группе структура сосудистой стенки не нарушена. В группе пациентов с АГ установлено два типа ремоделирования сосудов мышечной ткани. В мелких сосудах преобладают процессы эластофиброза, в сосудах среднего диаметра — циркулярная гипертрофия, где выражена экспрессия AdipoR1, достигающая 14,1 % (12,22; 16,83). Экспрессия AdipoR1 в мышечной стенке сосудов контрольной группы минимальна и составляет

1,09% (0,37; 1,41). Установлена взаимосвязь между увеличением AdipoR1 и уровнем глюкозы ($r = 0,5$; $p = 0,02$) у женщин с АГ, а также AdipoR1 и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,6$; $p = 0,04$) и у мужчин, и у женщин с АГ. **Выводы.** У женщин с АГ установлено повышение содержания лептина в сыворотке крови, которое прямо коррелирует с показателями ОТ и ИМТ. У пациентов с АГ установлено два типа ремоделирования в виде развития артериолосклероза сосудов мелкого диаметра и гипертрофического циркулярного ремоделирования сосудов среднего диаметра, где наблюдается увеличение содержания количества меток к AdipoR1, достигающее 14%. Не установлено статистически значимой взаимосвязи между сывороточным уровнем адипонектина и количеством AdipoR1 во всех группах пациентов. Установлена положительная связь между содержанием глюкозы и количеством AdipoR1 в артериях среднего диаметра у женщин с АГ и отрицательная связь между количеством AdipoR1 и уровнем ЛПВП в сыворотке крови.

Ключевые слова: адипонектин, лептин, артериальная гипертензия, рецепторы адипонектина 1-го типа (AdipoR1), ремоделирование сосудов

Для цитирования: Саковская А. В., Невзорова В. А., Коцюрбий Е. А., Костив Р. Е., Бродская Т. А., Репина Н. И. Содержание адипокинов в сыворотке крови и экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в мышечной ткани артерий у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):309–320. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-309-320

Serum adiponectin and expression of adiponectin receptor 1 in the arterial muscular tissue in young and middle-aged hypertensive patients

A. V. Sakovskaia, V. A. Nevzorova, E. A. Kotsyurbiy, R. E. Kostiv, T. A. Brodskaya, N. I. Repina
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Corresponding author:
Anastasiia V. Sakovskaia,
Pacific State Medical University,
2 Ostraykova street, Vladivostok,
690002 Russia.
E-mail: fpctheray@mail.ru

Received 14 July 2017;
accepted 12 October 2017.

Abstract

Objective. To evaluate the serum adipokines and the degree of expression of adiponectin type 1 receptors (AdipoR1) in the brachial arteries with small and medium diameter of the muscular tissue in young and middle-aged patients with hypertension (HTN). **Design and methods.** We included 50 patients with HTN 1–3 degree (18 to 60 years old), 30 underwent surgery due to trauma-related fractures on the shoulder. The control group included 20 otherwise healthy non-smoking volunteers, 10 underwent surgery due to trauma-related fractures of the shoulder. The serum levels of adiponectin and leptin were determined by the method of enzyme immunoassay. The biopsy of the muscle tissue were analyzed by the immunohistochemistry using primary polyclonal rabbit antibodies against AdipoR1 (Santa Cruze, sc-99183, USA, 1:500). The data were processed using software Statistica 6.0. The Mann–Whitney criterion U, and Spearman's correlation analysis were applied. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results.** Young and middle-aged patients with HTN had higher body mass index (BMI), waist circumference (WC), cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol than control group. The serum adiponectin level was 5.48 (4,11; 6,95) $\mu\text{g/ml}$ in HTN patients ($p > 0,05$), the leptin — 3,0 (2,2;

3,5) $\mu\text{g/ml}$ ($p > 0,05$). Women with HTN showed higher leptin level — 3,4 (2,7; 3,6) $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,05$). Women had a positive relationship between leptin and BMI ($r = 0,6$; $p = 0,001$), WC ($r = 0,5$; $p = 0,02$). The control group demonstrated normal vascular wall structure. Patients with HTN had two types of muscle vessel remodeling. The elastofibrosis was found in small vessels, circular hypertrophy was found in medium diameter vessels. Expression of AdipoR1 was the highest in the area of hypertrophy, reaching 14,1 % (12,22; 16,83). Expression of AdipoR1 in the muscular wall of the vessels of the control group was the lowest and constituted 1,09 % (0,37; 1,41). The increase in AdipoR1 correlated with the glucose level ($r = 0,5$; $p = 0,02$) in women with HTN and AdipoR1/high density lipoprotein (HDL) ($r = -0,6$; $p = 0,04$) in men and women with HTN. **Conclusions.** Women with HTN had increased serum leptin. Leptin directly correlated with BMI and WC. HTN patients demonstrate two types of vascular remodeling: arteriosclerosis in small vessels and hypertrophic circular remodeling in vessels of medium diameter. There were 14 % AdipoR1 labels in hypertrophic area. No significant relationship between serum adiponectin and AdipoR1 were found in the patient groups. Glucose level positively correlated with AdipoR1 in the arteries of medium diameter in hypertensive women, while serum HDL level negatively correlated with AdipoR1 in all patient groups.

Key words: adiponectin, leptin, hypertension, adiponectin type 1 receptors (AdipoR1), vascular remodeling

For citation: Sakovskaia AV, Nevzorova VA, Kotsyurbiy EA, Kostiv RE, Brodskaya TA, Repina NI. Serum adiponectin and expression of adiponectin receptor 1 in the arterial muscular tissue in young and middle-aged hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):309–320. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-309-320

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым фактором риска развития индексных сердечно-сосудистых событий, определяющих, согласно расчетам Всемирного банка, продолжительность жизни в большинстве стран с высоким и средним уровнем дохода на душу населения. Распространенность АГ у населения Российской Федерации в возрасте от 18 до 65 лет составляет около 44 % [1], в том числе в комбинации с такими факторами риска, как курение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, нарушения толерантности к глюкозе, обмен мочевины и другие [2].

Принимая во внимание высокую встречаемость среди взрослого населения с АГ так называемого метаболического фенотипа, представленного устойчивой совокупностью факторов риска, ускоряющих риск возникновения клинически обозначенных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа, внимание исследователей привлекают вопросы изучения метаболизма гормонов жировой ткани или адипокинов [3].

В большинстве исследований, касающихся изучения обмена адипокинов при АГ продемонстрировано повышение содержания лептина в сыворотке крови, которое имеет прямую связь с избыточной массой тела, объемом висцеральной жировой ткани, наличием инсулинорезистентности и поражением органов-мишеней [4].

С другой стороны, исследователи в большей степени склонны считать, что до развития клинически обозначенных сердечно-сосудистых заболеваний и СД для АГ более значимо снижение в системном

кровотоке содержания адипонектина [5], активно реализующего вазопротекторные свойства при ожирении [6], которые не зависят от присутствия инсулинорезистентности [7].

Известно, что при АГ ремоделированию подвергается большинство сосудов артериального русла (аорта, сонные артерии). В настоящее время в результате исследования сосудов после эндартерэктомии установлено низкое содержание рецепторов к адипонектину 1-го типа (AdipoR1) в области уязвимых атеросклеротических бляшек. Исследователи расценивают это как маркер срыва местной адипонектиновой регуляции в ситуациях с нестабильным течением атеросклероза [8]. Снижение уровня матричной рибонуклеиновой кислоты (МРНК) AdipoR1 в моноцитах с одновременным увеличением циркулирующего адипонектина в сыворотке крови также регистрируется у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением. С другой стороны, при наличии избыточной жесткости аорты у пациентов с ИБС, имеющих в том числе признаки атеросклероза периферических артерий, обнаружено увеличение экспрессии МРНК и белка рецепторов к адипонектину в моноцитах крови [9]. Высказывается мнение, что несмотря на увеличение уровня системного адипонектина, его защитные эффекты на местном уровне могут быть снижены даже на ранних стадиях атеросклероза [10]. В начальных стадиях развития АГ установлено системное снижение адипонектина в сыворотке крови, но практически отсутствуют данные об участии рецепторов к адипонектину в процессах тканевой или местной регуляции.

Очевидно, что для изучения роли адипокинов в патогенезе поражения органов-мишеней при АГ и ее прогнозе недостаточно изучения их системного содержания, а требуется детализация ответа на тканевом уровне с оценкой состояния рецепторов к адипонектину. Данные в этой области носят единичный характер и касаются в большей степени исследований у лабораторных животных.

Цель исследования — оценить содержание сывороточных адипокинов и степень экспрессии рецепторов AdipoR1 в артериях мелкого и среднего диаметра мышечной ткани плеча у пациентов с осложненной АГ молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены всего 50 пациентов с АГ 1–3-й степени молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет), из которых 30 были прооперированы по поводу травматических переломов плечевых костей, на базе КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» с декабря 2013 по июнь 2014 года, и только у них взят биоптат скелетной мышцы, а остальные 20 человек находились на обследовании и лечении в КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1» с декабря 2013 по июнь 2014 года. Диагноз АГ был поставлен впервые в момент госпитализации всем пациентам, ранее не получавшим антигипертензивное лечение и имевшим стаж АГ согласно представленной медицинской документации (медицинская карта стационарного больного, форма № 003/у) до 1 года.

Диагноз АГ был выставлен в соответствии с рекомендациями Российского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (2015) и Европейскими рекомендациями по АГ (2013) [11, 12].

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет, СД, ИБС, нарушения сердечного ритма, цереброваскулярные заболевания, симптоматическая АГ, онкологические заболевания, наличие почечной и печеночной недостаточности, неспособность понять цели и задачи исследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Метаболический синдром выставлялся на основании наличия главного критерия — увеличения окружности талии (ОТ) более 94 см у мужчин и 80 см у женщин и присутствия 2 дополнительных критериев: 1) АГ; 2) увеличения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (15 человек), снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (15 человек), гипергликемия натощак (5 человек).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста, 10 из которых были прооперированы по поводу травматических переломов плечевых костей, на базе КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» с декабря 2013 по июнь 2014 года.

Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 19 мая 2014 года). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования включал антропометрические, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы пациентов с АГ, согласно стандарту обследования. Всем включенным в исследование определяли рост, массу тела, ОТ, вычисляли индекс массы тела (ИМТ). В крови, взятой натощак, определяли уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (ТГ), уровень креатинина (мкмоль/л) и расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, для уточнения состояния функции почек.

Исходя из цели исследования, помимо утвержденного стандарта в крови всех пациентов и лиц контрольной группы определяли уровень адипонектина и лептина, взятой натощак, методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для определения человеческого лептина и адипонектина по методике DuoSet (R&D Systems, США) в лаборатории ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии имени Г.Б. Елякова» ДВО РАН.

Также в работе были использованы результаты обследования биоптатов мышечной ткани плеча, полученных в 1–3-и сутки после закрытого диафизарного перелома плечевой кости со смещением, в результате проведения операции — интрамедуллярного остеосинтеза. Доступ через дельтовидную область сразу за акромиальным отростком лопатки, строго над верхушкой головки плечевой кости, размер доступа 2 см. В данном повреждении дельтовидная мышца интактна. Учитывая возможную реакцию адипонектиновых рецепторов на мышечное повреждение и возможные воспалительные изменения [13, 14], забор биоптата 0,5 см³ происходит после рассечения подкожно-жировой клетчатки и фасции во время разъединения волокон дельтовидной мышцы, далее обнажается головка плечевой кости и во внесуставной зоне формируется входящее отверстие, через которое вводится фиксирующий перелом интрамедуллярный стержень.

В контрольной группе и в эксперименте морфологическая картина носила стереотипный характер:

реакция окружающей ткани была слабо выраженной (в лимфоидном инфильтрате преобладали сегментоядерные лейкоциты и единичные макрофаги); гистологические структуры соединительной ткани, составляющие гистион, не имели морфологических признаков альтеративных изменений.

Биоптаты обрабатывались иммуногистохимическим методом с использованием первичных поликлональных кроличьих антител против AdipoR1 (Santa Cruze, sc-99183, США, 1:500). Вторичные антитела, меченные пероксидазой хрена (Vector Laboratories, PI-1000 (anti-rabbit), 1:100, США), применялись в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Для проведения иммунопероксидазной реакции использовали хромоген (Thermo Fisher Scientific, TL-060-QHD, США).

Для общеморфологического анализа тканей парафиновые срезы мышц толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике.

Морфометрические исследования выполнены на серийных срезах, включающих 3 объекта, в 9 полях зрения, содержащих от 2 до 4 сосудов мелкого калибра и 1–2 сосуда среднего калибра.

Гистологические препараты исследовали в световом микроскопе Olympus U-TV0, 35XC-2 (Токио, Япония) при увеличении $\times 100$ и 200. Фотографировали в световом микроскопе Olympus BX-41 (Токио, Япония) с цифровой приставкой Olympus DP12 (Токио, Япония). Подсчет распределения рецепторов AdipoR1 производился с использованием программы ImageJ.

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0. Для оценки распределения использовали критерий согласия Колмогорова–Смирнова. Данные приведены в виде медианы с указанием межквартильного размаха — 25-й и 75-й процентиля. Для оценки значимости различий между группами вычисляли критерий U Манна–Уитни. Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа Спирмена. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Из включенных в исследование 50 пациентов с АГ было 23 мужчины (44%) и 27 женщин (56%). Клиническая и антропометрическая характеристика пациентов и лиц контрольной группы представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, средние показатели массы тела оказались выше относительно контрольных значений у мужчин с АГ ($p < 0,05$). ИМТ в группах пациентов с АГ выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и превышает порог рекомендованного значения показателя. Значение измерения ОТ в группах пациентов превышает контрольные измерения ($p < 0,05$) как для мужчин, так и для женщин. Установлено увеличение содержания ОХС, ЛПНП, ТГ в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с контролем ($p < 0,05$) без значимых различий между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$).

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Контроль, мужчины (n = 10)	Контроль, женщины (n = 10)	АГ мужчины (n = 23)	АГ женщины (n = 27)
Возраст, годы	41,2 (35,7; 50,6)	43,7 (36,5; 52,1)	40,8 (31,1; 50,3)	46,7 (37,6; 53,2)
Рост, см	178,4 (169,3; 185,3)	163,5 (157,1; 173,5)	177,6 (168,2; 184,4)	165,4 (156,2; 172,8)
Масса тела, кг	73,5 (65,1; 81,2)	65,2 (58,7; 72,9)	86,7 (76,0; 100,1)*	76,6 (66,1; 88,2)
ИМТ, кг/м ²	22,4 (19,0; 25,8)	23,1 (19,5; 26,4)	28,3 (25,5; 29,1)*	27,5 (24,6; 30,0)*
ОТ, см	78,5 (72,4; 84,9)	72,6 (66,2; 80,0)	96,3 (84,1; 105,3)*	87,8 (73,5; 96,6)*
ОХС, ммоль/л	3,6 (2,8; 4,4)	3,4 (2,7; 4,1)	5,2 (4,8; 5,7)*	5,6 (5,0; 6,5)*
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,1; 2,9)	2,0 (1,6; 2,3)	3,6 (2,8; 4,4)*	3,6 (3,0; 3,8)*
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,5)	1,4 (0,9; 1,6)	1,0 (0,7; 1,3)	1,2 (0,9; 1,4)
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,5; 1,6)	1,2 (0,8; 1,6)	2,0 (1,4; 2,6)*	1,4 (0,9; 1,9)
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,0; 5,0)	4,8 (4,4; 5,0)	5,27 (4,4; 6,2)	5,25 (4,6; 6,1)
Креатинин, мкмоль/л	94,7 (84,0; 105,5)	90,8 (85,3; 100,1)	92,27 (82,4; 102,4)	91,12 (82,2; 101,8)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; * — значимость различий при $p < 0,05$ между группой больных и контролем.

АДИПОКИНОВЫЙ СТАТУС ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Контроль, мужчины (n = 10)	Контроль, женщины (n = 10)	АГ, мужчины (n = 23)	АГ, женщины (n = 27)
Адипонектин, мкг/мл	5,5 (4,2; 7,9)	8,2 (6,5; 8,9)	4,7 (4,0; 5,8)	6,5 (4,6; 7,6)
Лептин, мкг/мл	1,1 (0,8; 2,6)	2,9 (1,3; 3,0)	2,5 (1,3; 3,1)	3,4 (2,7; 3,6)*#

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; * — значимость различий при $p < 0,05$ между группой больных и контролем; # — значимость различий при $p < 0,05$ между группами пациентов мужского и женского пола.

Установлено, что медиана концентрации адипонектина у пациентов с АГ составила 5,48 (4,11; 6,95) мкг/мл, статистически значимо не отличаясь от контроля — 7,37 (5,18; 8,36) мкг/мл ($p > 0,05$). Не обнаружены статистически значимые различия в содержании адипонектина в сыворотке крови у мужчин и женщин, как в контрольной группе, так и у пациентов с АГ (табл. 2).

Среднее значение концентрации лептина в сыворотке крови у пациентов АГ составило 3,0 (2,2; 3,5) мкг/мл без значимых различий по сравнению с контрольной группой с медианой содержания 2,4 (0,9; 3,0) мкг/мл ($p > 0,05$). Анализ концентрации лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин показал, что у женщин с АГ содержание лептина составило 3,4 (2,7; 3,6) мкг/мл, что статистически значимо выше по сравнению с группой контроля 2,9 (1,3; 3,0) мкг/мл ($p < 0,05$) и мужчинами с АГ 2,5 (1,3; 3,1) мкг/мл ($p < 0,05$).

При проведении морфологического исследования биоптатов мышечной ткани установлено, что в группе контроля в собственной соединительной ткани преобладают мышцы с миофибриллами оди-

наковой толщины, которые разделены прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, где регистрируются сосуды мелкого и среднего калибра. В контрольной группе структура сосудистой стенки не нарушена. Практически отсутствуют утолщения в артериях и артериолах. На срезах всех уровней прослеживается стенка сосудов одинаковой толщины с сохраненной гистоархитектоникой. Интима сосудов однородная, неяркой окраски. Адвентиция сосудов компактная, представлена волокнами равномерной толщины.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования представленности AdipoR1 в сосудах у здоровых установлена их минимальная экспрессия в мышечной стенке, достигающая не более 1,09% (0,37; 1,41). В венах мышечной ткани контрольной группы экспрессия AdipoR1 негативная (рис. 1).

У пациентов с АГ на серийных срезах в соединительной ткани, состоящей из мышечной, жировой и фиброретикулярной тканей, прослеживаются группы сосудов мелкого и среднего калибра. В отличие от контрольной группы, в артериях и артери-

Рисунок 1. Положительная иммуногистохимическая реакция к AdipoR1 в гладкомышечной стенке артериолы скелетной мышцы в контрольной группе, ув. $\times 200$ (указано стрелками)

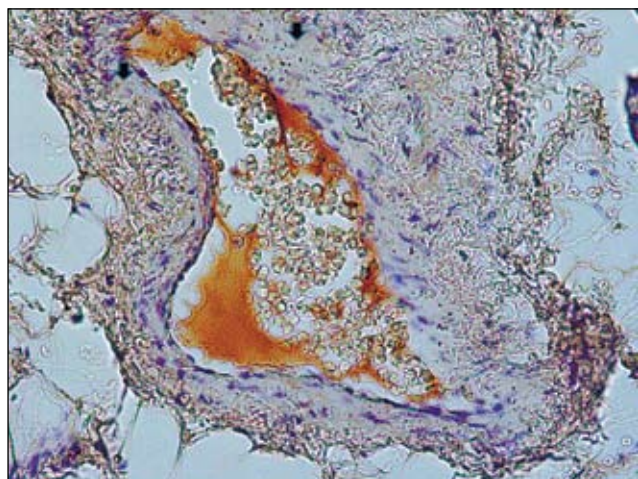
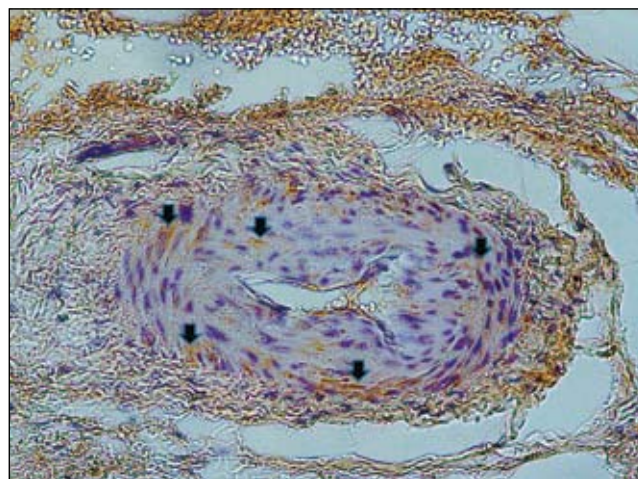


Рисунок 2. Положительная иммуногистохимическая реакция к AdipoR1 в гладкомышечной стенке артериолы скелетной мышцы у лиц с артериальной гипертензией, ув. $\times 200$ (указано стрелками)



олах преобладает картина умеренного и выраженного артериолосклероза с циркулярным утолщением стенок сосудов, преимущественно мелкого калибра. В сосудах с утолщенной стенкой просвет сужен, с небольшим количеством компонентов крови. Так же, как и в контрольной группе, интима сосудов четко не прослеживается. Адвентиция представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью. Установлены особенности морфологической характеристики артерий мышечной ткани различного диаметра. Так, в большинстве артерий мелкого калибра перикалибровка происходит за счет процессов склероза и эластофиброза. В сосудах среднего калибра утолщение стенки носит циркулярный характер за счет гипертрофии мышечной оболочки, процессы эластофиброза не прослеживаются.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования биоптатов мышечной ткани пациентов с АГ установлено увеличение числа позитивно реагирующих AdipoR1 в сосудах среднего калибра именно в зонах гипертрофии мышечной стенки, где их количество достигает 14,1 % (12,22; 16,83), превышая содержание в контроле почти в 15 раз ($p < 0,05$). В венулах у пациентов с АГ, так же, как и у здоровых лиц, отсутствует положительная экспрессия к AdipoR1 (рис. 2).

Большинство взаимосвязей показателей адипокинового обмена установлено у женщин с АГ, а именно — повышение содержание лептина в сыворотке крови имеет прямые связи с показателями массы тела, ОТ и ИМТ (табл. 3).

Уровень рецепторной активности AdipoR1 не взаимосвязан с уровнем сывороточного адипонектина, имеется положительная связь средней силы с уровнем глюкозы в группе женщин и отрицательная с содержанием ЛПВП и у мужчин, и у женщин.

Обсуждение

Накопление в популяции лиц с многокомпонентными факторами риска сердечно-сосудистых катастроф представляет значимую медико-социальную проблему, требующую разработки персонифицированных методов профилактики. Одни из последних рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, созданные на основании объединенного мнения 10 научных сообществ, предусматривают необходимость реклассификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия или отсутствия значительно большего разнообразия показателей, одними из которых являются ожирение и абдоминальное ожирение, оцененные с помощью ИМТ и измерения ОТ [15].

Согласно полученным нами результатам, у большинства пациентов с АГ отмечается избыточная

масса тела, с преимущественным отложением жира по висцеральному типу с одновременным повышением содержания ОХС, ЛПНП и увеличением ТГ изолированно у мужчин по сравнению с показателями лиц контрольной группы. Установлены ожидаемые положительные взаимосвязи между массой тела и показателями ОТ ($r = 0,8$; $p < 0,001$), содержанием ТГ у мужчин ($r = 0,5$; $p = 0,003$), показателями систолического АД ($r = 0,7$; $p < 0,001$), между ИМТ и уровнем систолического АД ($r = 0,4$; $p = 0,008$).

В патогенезе сердечно-сосудистых катастроф помимо традиционного внимания к состоянию метаболически активной абдоминальной жировой ткани особый интерес вызывает изучение состояния периваскулярной жировой ткани. Существуют исследования, доказывающие увеличение в объеме периваскулярной жировой ткани с изменением ее клеточного состава и молекулярных характеристик, позволяющих трактовать процессы как воспалительные в случае сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17].

Одними из важных регуляторов состояния жирового обмена различного уровня являются адипонектин и лептин.

Лептин синтезируется адипоцитами белой жировой ткани и, соответственно, при абдоминальном ожирении и ее увеличении количество лептина в периферической крови растет. Воздействуя на гипоталамус, лептин снижает аппетит, а через AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase, аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) лептин способствует внутриклеточному метаболизму жирных кислот и регулированию процессов β -окисления.

При увеличении в объеме абдоминальной жировой ткани и избыточном синтезе лептина возможно развитие процессов лептин-резистентности с последующим за этим окислительным стрессом и ремоделированием сосудов. В большинстве исследований у пациентов с АГ и избыточной массой тела установлено повышенное содержание лептина в сыворотке крови у женщин [18], где гиперлептинемия связана с активацией симпатической системы, появлением тахикардии и более высоким уровнем АД по сравнению с лицами без повышения лептина в сыворотке крови. Согласно исследованию P.D. Taylor и соавторов [19], появление гиперлептинемии в период критического окна развития гипоталамуса плода во время беременности у женщин с ожирением может явиться причиной развития ранней АГ у потомства.

Согласно полученным нами результатам, несмотря на наличие избыточной массы тела как у муж-

**ВЗАИМОСВЯЗИ АДИПОКИНОВ
С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ**

Взаимосвязи между показателями	Женщины		Мужчины	
	Коэффициент Спирмена	Значение p	Коэффициент Спирмена	Значение p
Связи AdipoR1 с изучаемыми показателями				
Возраст	-0,277	0,144	-0,385	0,083
Масса тела	0,015	0,940	0,068	0,780
ИМТ	0,061	0,781	-0,073	0,772
ОТ	0,039	0,859	0,101	0,688
Глюкоза	0,48	0,022	0,108	0,973
ОХС	0,049	0,841	0,019	0,950
ЛПНП	-0,137	0,654	0,136	0,689
ЛПВП	-0,686	0,041	-0,382	0,009
ТГ	-0,010	0,969	-0,355	0,283
Адипонектин	-0,083	0,671	0,311278	0,181
Лептин	0,285	0,140	0,212	0,369
Связи адипонектина с изучаемыми показателями				
Возраст	0,072	0,715	-0,156	0,509
Масса тела	-0,603	0,001	-0,351	0,152
ИМТ	-0,451	0,030	-0,051	0,844
ОТ	-0,400	0,057	-0,052	0,840
Глюкоза	0,084	0,708	0,169	0,530
ОХС	-0,524	0,021	-0,005	0,985
ЛПНП	-0,510	0,074	-0,045	0,894
ЛПВП	0,247	0,415	0,293	0,380
ТГ	-0,610	0,015	-0,054	0,873
Лептин	-0,322	0,093	0,306	0,188
Связи лептина с изучаемыми показателями				
Возраст	-0,131	0,503	0,007	0,974
Масса тела	0,500	0,009	-0,368	0,132
ИМТ	0,626	0,001	-0,242	0,348
ОТ	0,459	0,027	-0,193	0,457
Глюкоза	0,111	0,620	-0,005	0,982
ОХС	0,296	0,218	0,321	0,283
ЛПНП	0,302	0,315	0,445	0,169
ЛПВП	-0,098	0,747	0,146	0,666
ТГ	0,417	0,121	-0,255	0,448

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды.

чин, так и у женщин с АГ, содержание лептина в сыворотке крови статистически значимо выше только в группе женщин. Соответственно, только у женщин, согласно проведенному корреляционному анализу, установлена положительная связь между содержанием лептина в сыворотке крови и ИМТ ($r = 0,6$; $p = 0,001$) и ОТ ($r = 0,5$; $p = 0,02$).

В отличие от лептина, адипонектин способен воздействовать непосредственно на уровне стенки сосуда, обладая противовоспалительным действием, способностью ингибировать синтез адгезивных молекул и образование пенистых клеток, тем самым препятствуя развитию атеросклеротических поражений сосудистой стенки [20].

Концентрация адипонектина в сыворотке крови у женщин в норме примерно в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин (9 и 6 мкг/мл соответственно по данным Nishizawa H. и соавторов [21]), что сопоставимо с полученными нами результатами в группе контроля. В то же время нами не получено значимого снижения содержания адипонектина в сыворотке крови при АГ как в общей группе, так и отдельно у мужчин и у женщин. В литературе присутствуют исследования, подтверждающие снижение содержания адипонектина в сыворотке крови при АГ, сопровождающейся гипертрофией левого желудочка [22].

Адипонектин оказывает свое физиологическое действие через рецепторы двух типов — AdipoR1 и AdipoR2 [23], которые были идентифицированы группой T. Kadowaki и соавторами (2005) [24]. AdipoR1 обильно экспрессируются в скелетных мышцах, тогда как AdipoR2 экспрессируются в печени. Через связывание AdipoR1 адипонектин приводит к активации AMPK, тогда как стимуляция PPAR- α (peroxisome proliferative-activated receptor alpha, активируемый пероксисомами рецептор альфа) приводит к связыванию с AdipoR2.

При проведении иммуногистохимических исследований с антителами к адипонектину установлено, что в нормальной сосудистой стенке кролика адипонектин не определяется, в то время как в поврежденной сосудистой стенке зафиксировано его избыточное содержание, что объясняется свойством адипонектина связывать субэндотелиальный коллаген V, VIII и X типов для реализации антиатерогенных свойств адипонектина [25].

Принимая во внимание существующие определенные противоречия в оценке содержания адипонектина в сыворотке крови при АГ, нам представилось интересным изучить его рецепторную представленность непосредственно в сосудистой стенке при АГ по сравнению с пациентами без АГ.

При морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани плеча у пациентов с АГ в артериальных сосудах мелкого и среднего диаметра нами обнаружены процессы ремоделирования, которые зависят от диаметра сосудов. Так, в сосудах мелкого диаметра преобладает картина умеренного и выраженного артериолосклероза, тогда как в сосудах среднего диаметра перекалибровка происходит преимущественно за счет циркулярного утолщения мышечной оболочки или циркулярной гипертрофии мышечной оболочки, а процессы эластофиброза не прослеживаются. Соответственно, при АГ ремоделированию подвергаются как сосуды мелкого, так и среднего диаметра, фенотип ремоделирования зависит от диаметра сосуда. При этом именно в местах гипертрофии мышечной стенки происходит значительное увеличение числа меток, позитивно реагирующих на маркеры к AdipoR1. В отличие от контрольной группы, где число меток минимальное и составляет около 1 %, в гипертрофированной мышечной стенке артериального сосуда среднего диаметра число рецепторов к AdipoR1 возрастает почти в 15 раз, подчеркивая вклад адипонектина в процессы сосудистого ремоделирования по гипертрофическому типу. Процессы эластофиброза в позитивно реагирующих сосудах выражены минимально. При этом чем больше AdipoR1, тем менее выражены процессы эластофиброза, что можно связать с противоиambatическими свойствами адипонектина.

Полученные нами данные об изменении геометрии стенки сосуда в виде гипертрофии с одновременным повышением содержания AdipoR1 можно связать с компенсаторными процессами в ответ на избыточное напряжение сдвига при АГ. Опираясь на данные изучения клеточных механизмов адипокиновой регуляции в моделях трехмерных сосудов, можно сделать вывод о способности адипонектина через активацию AdipoR1 устранять лептин-индуцированное сосудистое экстрацеллюлярное ремоделирование. В этих же экспериментальных исследованиях установлена способность адипонектина усиливать передачу сигналов AMPK в эндотелиальных клетках с последующей стимуляцией рецептора SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3, супрессор передачи сигналов цитокинов 3) в гладкомышечных клетках и подавлением стимулированного лептином фосфорилирования STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 — трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции 3) [26].

Иными словами, к настоящему времени получены доказательства о роли адипонектина в подавлении лептин-индуцированного ремоделирования сосудов при АГ.

Адипонектин участвует в гиперполяризации сосудов, проявляя антиконтрактильный и сосудорасширяющий эффекты благодаря открытию K^+ регулируемых Ca^{2+} -каналов в гладкомышечных клетках [27].

Физиологические уровни адипонектина повышают вазорелаксационный ответ на ацетилхолин, индуцируя образование NO путем опосредованной AdipoR1/Cav-1 (caveolin-1, кавеолин 1) передачи сигналов, тем самым играя важную роль в поддержании адекватной способности сосудов к релаксации [28].

Можно предположить, что полученное нами повышение содержания AdipoR1 в гипертрофированной сосудистой стенке без признаков фиброза носит компенсаторный характер и направлено на поддержание физиологической релаксации измененного артериального сосуда при АГ.

Принимая во внимание существующие доказательства о способности адипонектина контролировать состояние возникновения инсулинорезистентности при АГ, мы проанализировали наличие взаимодействий между количеством AdipoR1 в сосудистой стенке и уровнем глюкозы. Установлена положительная связь между содержанием глюкозы и количеством AdipoR1 в группе женщин с АГ ($r = 0,5$; $p = 0,02$), то есть при отсутствии СД при увеличении уровня глюкозы крови возрастает экспрессия AdipoR1 в сосудистой стенке, очевидно играя защитную роль относительно повреждающего действия избыточного содержания глюкозы на сосудистую стенку. В ряде исследований обсуждается вопрос участия активации AdipoR1 на уровне сосудистой стенки в противодействии развитию процессов инсулинорезистентности [29, 30].

В нашем исследовании установлена отрицательная связь между количеством AdipoR1 и уровнем ЛПВП в сыворотке крови ($r = -0,64$; $p = 0,04$), что косвенно указывает на возможный вклад адипонектина в коррекцию измененного липидного обмена, типичного для пациентов с метаболическим фенотипом и риском развития СД. В экспериментальных исследованиях было показано, что трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие ген, кодирующий адипонектиновый рецептор 1 (AdipoR1) в макрофагах, при получении питания с высоким содержанием жиров имели повышенную толерантность к глюкозе и достаточную чувствительность к инсулину. Одновременно у этих животных получено снижение провоспалительного потенциала, представленного рядом цитокинов как в сыворотке, так и в тканях и стенке артерий [31]. Согласно экспериментальным данным, у гипертензивных крыс одновременно регистрируется повышение содержания адипонектина

в сыворотке крови и сверхэкспрессия рецепторов к адипонектину в скелетных мышцах, что авторы рассматривают в качестве компенсаторного механизма, направленного на преодоление резистентности к адипонектину у животных с сохраненной чувствительностью к инсулину [32].

Существуют исследования, подтверждающие связь представленности AdipoR1 в моноцитах крови у пациентов с АГ с более высокой степенью повышения АД и показателями толщины интима-медии сонных артерий. Авторы рассматривают выявленную особенность с процессами дисрегуляции сосудистого повреждения [33].

То есть при АГ, несмотря на отсутствие значительного повышения системного содержания адипонектина в сыворотке крови, существуют доказательства роли его местной сосудистой активации, направленной на процессы поддержания адекватного сосудистого тонуса, борьбу с процессами фиброза и инсулинорезистентности. В случае развития атеросклероза большинство исследователей склоняются к мнению о снижении локальной активности адипонектина, несмотря на повышение его системного уровня.

Выводы

Подводя итог обсуждению полученных в ходе исследования результатов, можно сделать следующие выводы:

1. У женщин с АГ молодого и среднего возраста статистически значимо увеличивается лептин, в то время как количество циркулирующего адипонектина остается в пределах референсных значений и не отличается от контрольной группы ни у мужчин, ни у женщин.
2. При АГ в случае развития гипертрофического ремоделирования сосудов и в условиях отсутствия признаков эластофиброза наблюдается увеличение содержания количества меток к AdipoR1, достигающее 14%, в то время как в стенке сосудов у лиц контрольной группы они представлены минимально и не превышают 1%.
3. Наиболее значимые изменения при АГ получены относительно увеличения AdipoR1 в мышечной стенке сосуда, не установлено статистически значимой взаимосвязи между сывороточным уровнем адипонектина и количеством AdipoR1 во всех группах пациентов.
4. Установлена положительная связь между содержанием глюкозы и количеством AdipoR1 в артериях среднего диаметра у женщин с АГ и отрицательная связь между количеством AdipoR1 и уровнем ЛПВП в сыворотке крови у мужчин и у женщин с АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [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 (the ESSE-RF study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 In Russian].
2. Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):59–67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67 [Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (the ESSE-RF study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(4):59–67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67 In Russian].
3. Парфенова Н. С., Танянский Д. А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия. 2013;19(1):84–96. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96 [Parfenova NS, Tanyanskiy DA. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):84–96. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96 In Russian].
4. Ghomari-Boukhatem H, Bouchouicha A, Mekki K, Chenni K, Belhadj M, Bouchenak M. Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents. AMS. 2017;13(1):46–52. doi:10.5114/aoms.2017.64713
5. Peri-Okonny PA, Ayers C, Maalouf N, Sandeep RD, James AL, Jarett DB et al. Adiponectin protects against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study. Diab Metab Res Rev. 2017;33: e2840. doi:org/10.1002/dmrr.2840
6. Sawicka M, Janowska J, Chudek J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. Int J Cardiol. 2016;1;222:581–589. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.054.
7. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2017;28(4):347–354. doi:10.1097/MOL.0000000000000431.
8. Takeuchi S, Wada K, Uozumi Y, Otani N, Osada H, Nagatani K et al. Adiponectin receptor 1 expression is associated with carotid plaque stability. Neurology India. 2013;61(3):249–53. doi:10.4103/0028-3886.115063.
9. Ikonidis I, Kadoglou N, Tsiotra PC, Kollias A, Palios I, Fountoulaki K et al. Arterial stiffness is associated with increased monocyte expression of adiponectin receptor mRNA and protein in patients with coronary artery disease. Am J Hypertens. 2012;25(7):746–55. doi:10.1038/ajh.2012.42
10. Sopić M, Joksić J, Spasojević-Kalimanovska V, Kalimanovska-Oštrić D, Anđelković K, Jelić-Ivanović Z. Are decreased AdipoR1 mRNA levels associated with adiponectin resistance in coronary artery disease patients? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42(4):331–6. doi:10.1111/1440-1681.12361.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015;1:5–30. URL: http://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_1_2015.pdf [Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines. Kardiologicheskii Vestnik = Cardiology Bulletin. 2015;1:5–30. URL: http://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_1_2015.pdf. In Russian].
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. The 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151
13. Liu XH, Yang YW, Dai HT, Cai SW, Chen RH, Ye ZQ. Protective role of adiponectin in a rat model of intestinal ischemia reperfusion injury. World J Gastroenterol. 2015;21(47):13250–8. doi:10.3748/wjg.v21.i47.13250
14. Yu L, Tu Q, Han Q, Zhang L, Sui L, Zheng L et al. Adiponectin regulates bone marrow mesenchymal stem cell niche through a unique signal transduction pathway: an approach for treating bone disease in diabetes. Stem Cells. 2015;33(1):240–52. doi:10.1002/stem.1844
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus Ch, Brotons C, Alberico L 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 Heart J. 2016;37(29):2315–2381. doi:org/10.1093/eurheartj/ehw106
16. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol. 2017;174(20):3496–3513. doi:10.1111/bph.13705
17. Цветков Д., Сийарто И. А., Ванг Н., Тано Ё. И., Голлах М. Сосудистая дисфункция и периадвентициальная жировая ткань. Тихоокеанский медицинский журнал. 2016;2:31–33. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.31 [Tsvetkov D, Szijártó IA, Wang N, Tano JY, Gollasch M. Vascular dysfunction and periaortic adipose tissue. Pacific Medical Journal. 2016;2:31–33. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.31 In Russian].
18. Haque Z, Lakho GR, Nafees M, Shahid KU, Mazahir I. Serum leptin levels correlation with high blood pressure in adult females. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2006;16(7):450–4. doi:10.2006/JCPSP.450454
19. Taylor PD, Samuelsson AM, Poston L. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin. Acta physiologica (Oxf). 2014;210(3):508–23. doi:10.1111/apha.12223
20. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin, suppress lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte — derived macrophages. Circulation 2001;103(8):1057–1063. doi:10.1161/01.CIR.103.8.1057
21. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. Diabetes. 2002;51(9):2734–41. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2734>
22. Selthofer-Relatić K, Radić R, Vcev A, Steiner R, Vizjak V, Sram M et al. Low adiponectin serum level reduced protective effect on the left ventricular wall thickness. Collegium Antropologicum. 2011;35(3):787–91.
23. Deepa SS, Dong LQ. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296(1):E22–E36. doi:10.1152/ajpendo.90731.2008

24. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439–51. doi:10.1210/er.2005-0005
25. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000;32(2):47–50. doi:10.1055/s-2007-978586
26. Zhang Z, Wang F, Wang BJ, Chu G, Cao Q, Sun BG et al. Inhibition of leptin-induced vascular extracellular matrix remodelling by adiponectin. *J Mol Endocrinol.* 2014;53(2):145–54. doi:10.1530/JME-14-0027
27. Schinzari F, Tesaro M, Cardillo C. Vascular hyperpolarization in human physiology and cardiovascular risk conditions and disease. *Acta Physiologica (Oxf).* 2017;219(1):124–137. doi:10.1111/apha.12630
28. Du Y, Li R, Lau WB, Zhao J, Lopez B, Christopher TA et al. Adiponectin at physiologically relevant concentrations enhances the vasorelaxative effect of acetylcholine via Cav-1/adipor-1 signaling. *PLoS One.* 2016;11(3): e0152247. doi:10.1371/journal.pone.0152247
29. Luo N, Chung BH, Wang X, Klein RL, Tang CK, Garvey WT et al. Enhanced adiponectin actions by overexpression of adiponectin receptor 1 in macrophages. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):124–35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.026
30. Koentges C, König A, Pfeil K, Hölscher ME, Schnick T, Wende AR et al. Myocardial mitochondrial dysfunction in mice lacking adiponectin receptor 1. *Bas Res Cardiol.* 2015;110(4):37. doi:10.1007/s00395-015-0495-4
31. Luo N, Chung BH, Wang X, Klein RL, Tang CK, Garvey WT et al. Enhanced adiponectin actions by overexpression of adiponectin receptor 1 in macrophages. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):124–35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.026
32. Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Gil MJ, Mugueta C, Gómez-Ambrosi J et al. Impaired adiponectin-AMPK signalling in insulin-sensitive tissues of hypertensive rats. *Life Science.* 2008;83(15–16):540–9. doi:10.1016/j.lfs.2008.07.022
33. Gackowska L, Litwin M, Trojanek J, Eljaszewicz A, Kubiszewska I, Niemirska A et al. Expression of adiponectin receptors on peripheral blood leukocytes of hypertensive children is associated with the severity of hypertension. *BioMed Res Intern.* 2015;2015:742646. doi:10.1155/2015/742646

Информация об авторах

Саковская Анастасия Владимировна — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Невзорова Вера Афанасьевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Коцюрбий Евгений Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Костив Роман Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент хирургического института ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Бродская Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Репина Нина Ивановна — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Author information

Anastasiia V. Sakovskaia, MD, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University;

Vera A. Nevzorova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University;

Evgenii A. Kotsyurbiy, MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University;

Roman E. Kostiv, MD, PhD, Associate Professor, Institute of Surgery, Pacific State Medical University;

Tatiana A. Brodskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University;

Nina I. Repina, MD, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616-008.9

Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: клинико-экспертные параметры, категории ограничения жизнедеятельности и аспекты реабилитации

В. В. Сергеева, А. Ю. Родионова

Федеральное государственное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Родионова Анна Юрьевна,
ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России,
Б. Сампсониевский пр., д. 11/12,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: a.rod84@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
01.06.17 и принята к печати 27.06.17.*

Резюме

Цель исследования — изучить клинико-экспертные параметры, ограничения жизнедеятельности (ОЖД) и аспекты реабилитации с применением «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) у больных артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с метаболическим синдромом (МС). **Материалы и методы.** В исследование включены 273 пациента с АГ и МС, освидетельствованные в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга. Все больные обследованы в соответствии с необходимым минимумом обследования больных при направлении на медико-социальную экспертизу. Профиль функционирования больных и оценка эффективности реабилитации были изучены с использованием доменов МКФ: b4200 — повышение артериального давления; b4150 — функции артерий; b4101 — ритм сердечных сокращений; b4102 — сократительная сила миокарда; b4550 — общая физическая выносливость; b460 — ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой системы (ССС). Выраженность нарушений кодировалась с использованием количественной оценки от отсутствия нарушений (0–4 %) до абсолютных нарушений (96–100 %). **Результаты.** У больных АГ, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга, наиболее часто встречается 3-компонентная форма МС (нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности). Стойкие нарушения функций организма определяются высокой степенью АГ, тяжестью осложнений сахарного диабета 2-го типа, функциональным классом стенокардии и хронической сердечной недостаточности, выраженностью аритмий. Оценка нарушений функции СССР с применением МКФ показала широкий разброс от отсутствия изменений до абсолютных нарушений у одного и того же пациента. Обследованные пациенты имеют ОЖД 1–2-й степеней. После проведения реабилитационных мероприятий выявлена динамика некоторых доменов МКФ. **Заключение.** Клинико-экспертная оценка при АГ с МС определяется тяжестью его составляющих. Больные АГ с МС, признанные инвалидами, нуждаются в комплексе реабилитационных мероприятий,

включающем все основные направления индивидуальной программы реабилитации/абилитации. МКФ возможно использовать для оценки нарушенных функций у больных и динамики их изменения на фоне реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, ограничения жизнедеятельности, Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, индивидуальная программа реабилитации/абилитации

Для цитирования: Сергеева В. В., Родионова А. Ю. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: клинико-экспертные параметры, категории ограничения жизнедеятельности и аспекты реабилитации. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):321–330. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-321-330

Arterial hypertension associated with metabolic syndrome: clinical expert parameters, disability and aspects of rehabilitation

V. V. Sergeeva, A. U. Rodionova

St Petersburg Institute of Postgraduate Medical Experts,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna Yu. Rodionova,
St Petersburg Institute
of Postgraduate Medical Experts,
11/12 B. Sampsonievsky avenue,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: a.rod84@mail.ru

*Received 1 June 2017;
accepted 27 June 2017.*

Abstract

Objective. To study clinical and expert parameters, life limitations and aspects of rehabilitation using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in patients with systemic hypertension (HTN) associated with metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** The study included 273 patients with HTN and MS, examined in the Bureau of Medical and Social Expertise of St Petersburg. All patients underwent complete examination when referred for medical and social expertise. The profile of patients' functioning and rehabilitation effectiveness were studied using the ICF domains: b4200 — increased blood pressure; b4150 — arterial function; b4101 — heart rate; b4102 — myocardial contractility; b4550 — general physical endurance; b460 — cardiovascular sensations. The severity of the violations was coded using a quantitative assessment from their absence (0–4 %) to absolute violations (96–100 %). **Results.** In HTN patients examined in the Bureau of Medical and Social Expertise of St Petersburg, the 3-component MS (disorders of glucose metabolism, abdominal obesity, increased level of low-density lipoproteins) is the most common one. Persistent violations result from a high degree of HTN, severity of complications of type 2 diabetes mellitus, functional class of angina and chronic heart failure, severity of arrhythmias. Evaluation of cardiovascular dysfunction with ICF showed a wide range from absence of violations to absolute impairments in the same patient. The patients demonstrate 1–2 degree disability. After rehabilitation measures, some ICF domains changed. **Conclusions.** Clinical and expert evaluation of HTN with MS is variable depending on the severity of MS components. Patients with HTN with MS, recognized as disabled, need a complex of rehabilitation measures, including all the main directions of an individual rehabilitation/habilitation program. ICF can be used to assess impaired functions in patients and their changes after rehabilitation measures.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, disability, International Classification on Functioning, Disability and Health, individual rehabilitation/habilitation program

For citation: Sergeeva VV, Rodionova AU. Hypertension associated with metabolic syndrome: clinical expert parameters, disability and aspects of rehabilitation. Aterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24 (3):321–330. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-321-330

Введение

Метаболический синдром (МС) развивается постепенно и длительное время не имеет явной клинической симптоматики. Больные чаще всего обращаются к врачу уже при развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО), приводящих к стойким нарушениям функций организма, ограничениям жизнедеятельности (ОЖД) и инвалидизации пациента. В Российской Федерации одним из доминирующих компонентов МС является артериальная гипертензия (АГ) [1–3]. Надо отметить, что современные критерии МС не учитывают обязательность наличия АГ. Некоторые авторы полагают, что это неправильно, и предлагают говорить о МС при наличии АГ в сочетании с признаками нарушения как липидного, так и углеводного обмена [4, 5]. Дискуссии о сути и вариантах МС еще далеки от завершения, но, несмотря на это, уже создано убедительное обоснование для выделения МС в отдельную нозологическую форму — «метаболическую болезнь» [5].

АГ широко распространена среди лиц трудоспособного возраста и относится к одним из заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидности. Так, заболеваемость по классу болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, в 2010 году составила 11787,2 тысячи человек, в 2014 году — 13338,8 тысячи человек [6]. В структуре причин инвалидности взрослого населения в Российской Федерации болезни системы кровообращения занимают первое ранговое место [7]. С позиции медико-социальной экспертизы наличие именно АГ в сочетании с признаками нарушения липидного и углеводного обмена позволяет объединить данные состояния в МС и более корректно подходить к определению степени выраженности стойких нарушений функционирования организма, ОЖД и разработки программы реабилитации/абилитации инвалида (ИПРА). ИПРА разрабатывается на основе экспертно-реабилитационной диагностики в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) и определяет комплекс оптимальных для инвалида реабилитационных мероприятий, включающий в себя отдельные виды, формы, объемы, сроки и порядок реализации реабилитационных мер. Основные направления ИПРА — мероприятия медицинской реабилитации/абилитации (непосредственно медицинская реабилитация, реконструк-

тивная хирургия, протезирование и ортезирование, санаторно-курортное лечение); мероприятия профессиональной реабилитации/абилитации (профессиональная ориентация, рекомендации по условиям организации обучения, содействие в трудоустройстве, рекомендации по трудоустройству, рекомендуемые условия труда); мероприятия социальной реабилитации/абилитации (социально-средовая, социально-психологическая, социокультурная реабилитация; социально-бытовая адаптация); физкультурно-оздоровительные мероприятия и занятия спортом, а также рекомендуемые технические средства реабилитации [8].

Следует отметить, что в последнее время произошли изменения в алгоритме медико-социальной экспертизы. Внедрение принципов доказательной медицины на современном этапе требует четких критериев оценки нарушений структуры и функции организма, ОЖД и социальной недостаточности пациентов. Возможность объективизации оценки характера и степени нарушений структур и функций организма, а также обусловленных ими ОЖД предлагает «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) [9]. Классификация предполагает изучение разных аспектов здоровья индивида в едином контексте, обеспечивая индивидуальный подход к определению потребности пациента в социальной защите, в том числе в мерах реабилитации. С учетом основных положений МКФ были разработаны новые критерии, используемые в настоящее время при осуществлении МСЭ граждан, утвержденные приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17.12.2015 № 1024 н (далее — приказ № 1024 н) [10]. В соответствии с современной концепцией инвалидности, выраженность стойких нарушений функций указывается в процентах, а степень выраженности ОЖД — для всех категорий жизнедеятельности по каждой группе инвалидности [11]. Количественная оценка стойких нарушений функций организма человека, обусловленных болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, согласно приказу № 1024 н, представлена в таблице.

Согласно приказу № 1024 н, критерием для установления первой группы инвалидности является нарушение здоровья человека с IV степенью выраженности стойких нарушений функций орга-

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СТОЙКИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА,
ОБУСЛОВЛЕННЫХ БОЛЕЗНЯМИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИМИСЯ ПОВЫШЕННЫМ КРОВЯНЫМ ДАВЛЕНИЕМ,
СОГЛАСНО ПРИКАЗУ № 1024Н**

Пункт приказа № 1024Н	Клинико-функциональная характеристика стойких нарушений функций организма, обусловленных болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением	Количественная оценка, %
2.1.1.1	Незначительно выраженная степень нарушения функции ССС: при 1-й степени АГ, I стадии заболевания, незначительных нарушениях функции(й) организма; при 1-й и 2-й степенях АГ, II стадии заболевания, ПОМ (сердце, кровеносные сосуды, сетчатка, мозг, почки) с незначительным нарушением их функции; при наличии легких и/или средней тяжести, редких (1–2 раза в год) кризов	10–20
2.1.1.2	Умеренная степень нарушения функции ССС: при 1-й, 2-й или 3-й степенях АГ, II и III стадиях заболевания, умеренных нарушениях функции(й) организма, обусловленных ПОМ и/или АКС-заболеваниями (умеренно выраженные проявления ИБС, ХСН, гипертонической энцефалопатии, повторные преходящие нарушения мозгового кровообращения или умеренно выраженные проявления инсульта, выраженная гипертоническая ретинопатия, умеренно выраженные проявления ХПН, окклюзионное поражение артерий — отсутствие пульса хотя бы на одной из крупных артерий, за исключением тыльной артерии стопы, аневризма аорты); при наличии средней тяжести, средней частоты кризов (3–5 раз в год) или редких (1–2 раза в год) тяжелых кризов	40–50
2.1.1.3	Выраженная степень нарушения функции ССС: при 1-й, 2-й или 3-й степенях АГ, III стадии заболевания при выраженных нарушениях функции(й) организма, обусловленных ПОМ и/или АКС-заболеваниями (выраженные проявления ИБС, ХСН, выраженные проявления гипертонической энцефалопатии, повторные нарушения мозгового кровообращения, элементы сосудистой деменции, значительно выраженная гипертоническая ретинопатия, выраженные проявления ХПН, выраженные проявления окклюзионного поражения артерий); при частых (более 6 раз в год) средней тяжести или средней частоты (3–5 раз в год) тяжелых кризов	70
2.1.1.4	Значительно выраженная степень нарушения функции ССС: при 1-й, 2-й или 3-й степенях АГ, III стадии заболевания при значительно выраженных нарушениях функции(й) организма, обусловленных ПОМ и/или АКС-заболеваниями; при частых (более 6 раз в год) тяжелых кризах	90–100

Примечание: ССС — сердечно-сосудистая система; АГ — артериальная гипертензия; ПОМ — поражение органов-мишеней; АКС — ассоциированные клинические состояния; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

низма человека (в диапазоне от 90 до 100%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами; критерием для установления второй группы инвалидности является нарушение здоровья человека с III степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 70 до 80%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами; критерием для установления третьей группы инвалидности является нарушение здоровья человека со II степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 60%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

Однако на сегодняшний день имеет место несоответствие между теоретическим обоснованием современной концепции инвалидности на основе МКФ и отсутствием практического опыта ее приме-

нения. Существует алгоритм МСЭ у лиц с АГ, однако недостаточно изучены вопросы количественной оценки стойких нарушений функций организма, оценки ОЖД и аспектов реабилитации больных АГ с поражением органов-мишеней (ПОМ) при сочетании ее с МС, что обусловило актуальность нашего исследования.

Цель исследования — изучить клинико-экспертные параметры, ОЖД и аспекты реабилитации с применением МКФ у больных АГ, ассоциированной с МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 273 больных АГ в сочетании с МС, освидетельствованных в БМСЭ Санкт-Петербурга. Первая (основная) группа представлена 117 больными АГ с ПОМ

(неосложненная АГ) в сочетании с МС (средний возраст — $57,7 \pm 0,9$ года); вторая группа (контрольная) — 66 больных АГ осложненного течения, имеющих в анамнезе острый инфаркт миокарда (ОИМ) и/или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в сочетании с МС (средний возраст — $59,4 \pm 1$ года). Первая и вторая группы были сопоставимы по возрасту и полу. Третья группа (группа сравнения) представлена 90 жителями блокадного Ленинграда с АГ при МС (средний возраст — $74,8 \pm 3,6$ года). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование. Наличие МС устанавливалось на основе критериев Всероссийского научного общества кардиологов (2009). Лабораторное и инструментальное обследование проведено согласно необходимому минимуму обследования больных АГ при направлении на МСЭ.

Для оценки нарушенных функций сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных АГ, ассоциированной с МС, были изучены следующие категории (домены) МКФ: b4200 — повышение артериального давления (кодировалось в соответствии с классификацией степени АГ); b4150 — функции артерий (кодировались на основании изменений глазного дна, липидного спектра крови, данных коронарографии); b4101 — ритм сердечных сокращений (кодировался на основании данных суточного мониторирования электрокардиограммы); b4102 — сократительная сила миокарда (оценивалась на основании данных эхокардиографии); b4550 — общая физическая выносливость — функции, связанные с общим уровнем толерантности или переносимости физической нагрузки (оценивались с учетом показателя толерантности к физической нагрузке по данным суточного мониторирования электрокардиограммы); b460 — ощущения, связанные с функционированием ССС: ощущения перебоев в работе сердца и сердцебиения, затруднения дыхания, тяжести в груди, диспноэ, нехватки воздуха, удушья, комка в горле, спазма и хрипов (оценивались при опросе пациентов).

Выраженность нарушений по каждому домену кодировалась с использованием количественной оценки:

xxx.0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные, ...) 0–4 %

xxx.1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые, ...) 5–24 %

xxx.2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые, ...) 25–49 %

xxx.3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные, ...) 50–95 %

xxx.4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные, ...) 96–100 %

Оценка нарушенных функций ССС проводилась при первичном и повторном (через год) освидетельствовании больного в БМСЭ.

Практический материал был сведен в разработанную нами анкету. Статистическую обработку данных производили с использованием пакета программ Excel и Statistica ver. 6.0. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M), ошибку средней арифметической (m), t -критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Среди освидетельствованных в БМСЭ пациентов с АГ наиболее часто встречалась 3-компонентная форма МС в виде сочетания нарушений углеводного обмена, абдоминального ожирения (АО) и повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 30,4 % случаев в 1-й группе, 18,2 % — во 2-й, 41,6 % — в 3-й. Полученные результаты согласуются с данными литературы о превалировании у лиц с МС старше 50 лет нарушений липидного обмена, АО и АГ [12].

Стойкие нарушения функций ССС, эндокринной системы и метаболизма выявлены у всех обследованных пациентов. Следует отметить, что в 1-й группе преобладали умеренные нарушения функций организма (69,6 %), во 2-й группе — умеренные и выраженные (по 48,7 % соответственно). В основной (1-й) группе больных умеренные и выраженные стойкие нарушения функций организма были представлены АГ 3-й степени, сахарным диабетом 2-го типа с осложнениями, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), хронической сердечной недостаточностью, стенокардией напряжения II–III функционального класса, нарушениями сердечного ритма (НСР) легкой и средней степени тяжести (рис. 1).

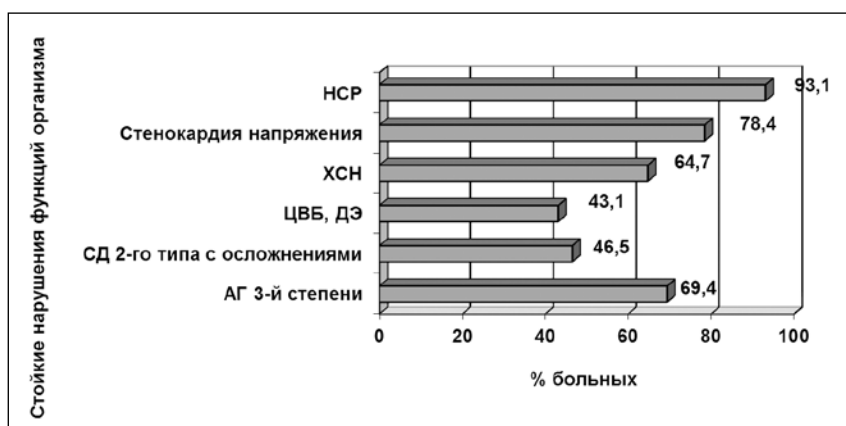
Таким образом, ПОМ при АГ в сочетании с МС (неосложненная АГ) определяют стойкие умеренные нарушения здоровья, а ассоциированные клинические состояния и их последствия (АГ осложненного течения) — стойкие выраженные нарушения функций организма.

Нарушения здоровья у обследованных нами пациентов в виде АГ, ассоциированной с МС, приводили к ОЖД в виде ограничения способности к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, трудовой деятельности, общению и обучению 1–2-й степеней.

На рисунках 2 и 3 представлены результаты первичного и повторного освидетельствования пациентов основной и контрольной группы.

В основной группе первично были признаны инвалидами 96,1 % пациентов, среди них преоб-

Рисунок 1. Частота умеренных и выраженных стойких нарушений функций организма у больных 1-й группы



Примечание: НСР — нарушения сердечного ритма; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 2. Результаты первичного и повторного освидетельствования пациентов основной группы

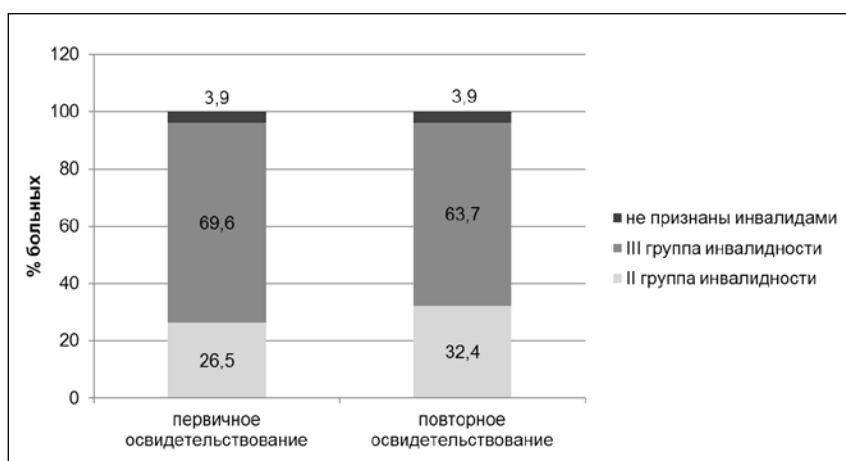
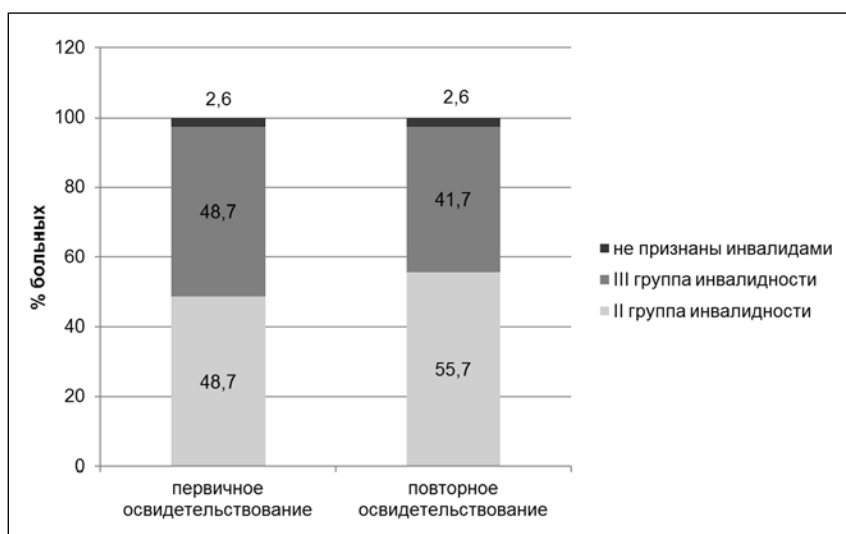


Рисунок 3. Результаты первичного и повторного освидетельствования пациентов контрольной группы



ладали инвалиды III группы (69,6%). Пациенты в контрольной группе с одинаковой частотой были признаны инвалидами III и II групп (по 48,7% соответственно), при этом инвалидов II группы было больше по сравнению с больными в основной группе (48,7 против 26,5% соответственно, $p < 0,01$). Необходимо отметить, что из 58 больных основной группы с сочетанием 3 компонентов МС 30 человек были признаны инвалидами II группы, тогда как всего инвалидов II группы был 31 человек. Таким образом, практически все инвалиды II группы (96,8%) среди больных основной группы имели сочетание 3 компонентов МС, и только у одного человека (3,2%), признанного инвалидом II группы, была выявлена комбинация 4 составляющих МС. Полученные данные свидетельствуют, что клинико-экспертная оценка при МС не зависит от количества компонентов, а определяется тяжестью его составляющих.

Динамика инвалидности при повторном обследовании показала рост числа инвалидов II группы: среди больных основной группы — на 5,9%, среди больных контрольной группы — на 7%, что свидетельствует как о неблагоприятном прогнозе больных в исследуемых группах, так и о недостаточной эффективности проведенных реабилитационных мероприятий.

Изучение функций ССС у больных АГ, ассоциированной с МС, с использованием категорий МКФ показало разброс выраженности нарушений от легких до абсолютных у одного и того же пациента. Полученные данные в целом характеризуют неоднородность группы пациентов по функциональным отклонениям. В то же время для пациентов, перенесших ОИМ и/или ОНМК, характерны более выраженные нарушения клинико-функционального профиля по сравнению с больными неосложненной формой АГ.

Изучены аспекты ИПРА у 86 больных основной и 50 больных контрольной группы. Все пациенты нуждались в медикаментозной терапии, которая включала антигипертензивные, гиполипидемические, пероральные сахаропонижающие, антиагрегантные препараты, а также инсулинотерапию.

Для лечения АГ больным с метаболическими расстройствами наиболее часто назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (56,7% больных в основной группе, 65,2% — в контрольной), которые являются самым назначаемым классом препаратов для лечения АГ, что связано с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска ССО [13]. Кроме того, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения больных

АГ с метаболическими нарушениями не противоречит рекомендациям по ведению больных с МС [14]. Частое назначение бета-адреноблокаторов (53,6% в основной группе, 63% — в контрольной) обусловлено наличием сопутствующей ишемической болезни сердца в 78,4% случаев в основной группе и в 94,2% случаев в контрольной группе, что согласуется с данными других авторов [1, 15]. Большинству пациентов обеих групп было рекомендовано комбинированное антигипертензивное лечение: 79,9% больных в основной группе и 78,3% — в контрольной. Больным с осложненной формой АГ чаще назначались статины в связи с перенесенными ССО и большей встречаемостью у них ишемической болезни сердца по сравнению с пациентами, имеющими неосложненную АГ (56 против 29% соответственно, $p < 0,01$), что также не противоречит литературным данным [16]. Пациентам основной группы чаще назначалась инсулинотерапия по сравнению с больными контрольной группы (23,7 против 10,4% соответственно, $p < 0,01$), что обусловлено декомпенсацией длительно текущего сахарного диабета 2-го типа и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне пероральных сахаропонижающих препаратов.

Значительное число пациентов нуждались в санаторно-курортной реабилитации: 94,2% больных основной группы и 94% пациентов контрольной группы, что свидетельствует о необходимости не только адекватной медикаментозной терапии, но и применения немедикаментозных методов лечения, в том числе — в санаторно-курортных условиях.

По данным коронарографии, 14% пациентов контрольной группы нуждаются в консультации кардиохирурга для определения объема реконструктивного вмешательства и реваскуляризации миокарда. У пациентов основной группы отсутствовали показания к коронарографии.

Важными аспектами трудоустройства инвалидов в рыночных условиях являются их образование и профессионально-квалификационная подготовка [17]. В нашем исследовании в профессиональной реабилитации чаще нуждались пациенты, страдающие АГ осложненного течения в сочетании с МС. Среди мероприятий профессиональной реабилитации для содействия в трудоустройстве было необходимо 52% больных контрольной группы, производственной адаптации — 26%, профессиональной ориентации и профессионального переобучения — 16%. Таким больным практически в половине случаев была рекомендована трудовая деятельность в специально созданных условиях с использованием вспомогательных технических

средств, что связано с более выраженной у них степенью ограничения способности к трудовой деятельности.

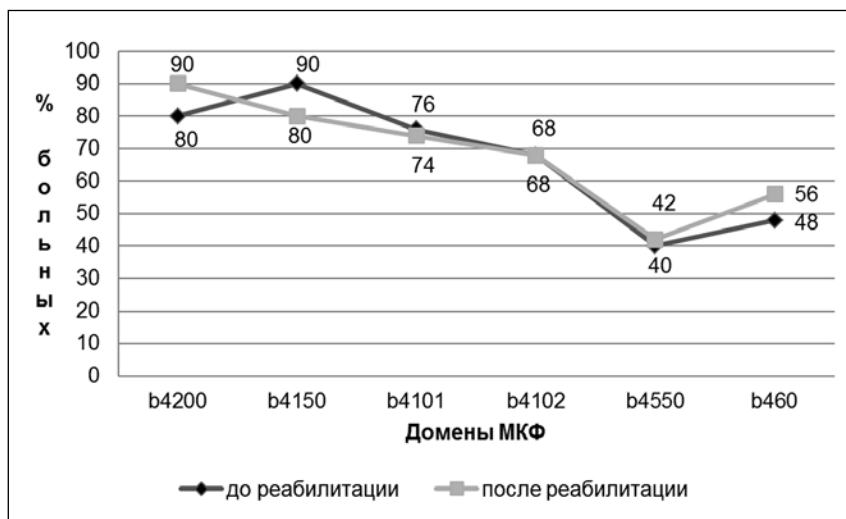
Больные контрольной группы чаще нуждались в социально-психологической реабилитации по сравнению с пациентами основной группы (60 против 37,2% соответственно). Социально-психологический аспект ИПРА инвалида с АГ при МС включал в себя консультацию психолога, который разрабатывал психологическую часть реабилитационного маршрута.

Была оценена эффективность реабилитации больных основной группы и группы сравнения

(жители блокадного Ленинграда) с применением МКФ. Результаты представлены на рисунках 4 и 5.

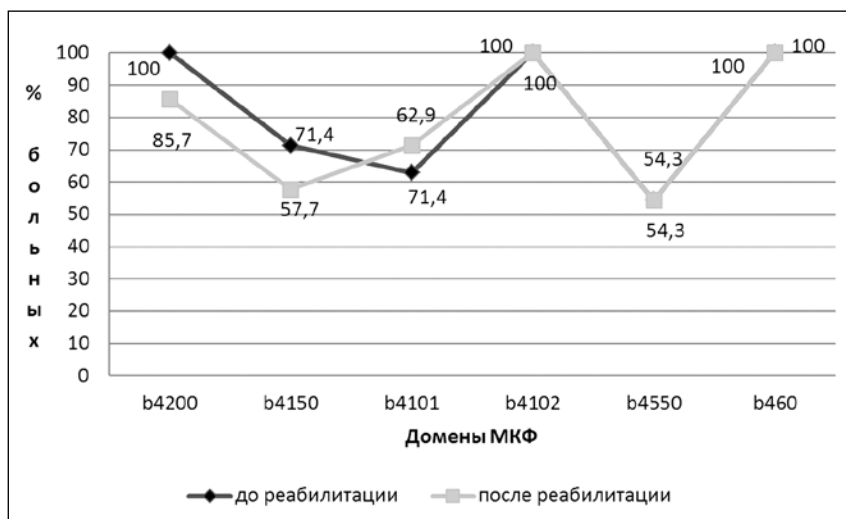
Динамика некоторых показателей после выполнения реабилитационных мероприятий делает возможным применение категорий МКФ для оценки эффективности реабилитации и ее своевременной коррекции при необходимости. Надо отметить, что оценка эффективности реабилитации больных старшей возрастной группы представляется затруднительной. Так, через год отмечены снижение артериального давления и улучшение функции артерий, но не отмечены нормализация ритма сердечных со-

Рисунок 4. Домены «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» до и после проведения реабилитационных мероприятий у больных основной группы



Примечание: МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Рисунок 5. Домены «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» до и после проведения реабилитационных мероприятий у больных группы сравнения



Примечание: МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

кращений, усиление сократительной силы миокарда, увеличение общей физической выносливости и уменьшение ощущений, связанных с функционированием ССС. Отсутствие значительной динамики доменов обусловлено мультиморбидностью патологии и снижением компенсаторных возможностей организма пациентов пожилого и старческого возраста [18, 19].

Заключение

У больных АГ, освидетельствованных в БМСЭ Санкт-Петербурга, наиболее часто встречается 3-компонентная форма МС в виде комбинации нарушений углеводного обмена, АО и повышенного уровня ЛПНП. Стойкие нарушения функций организма, обусловленные АГ, ассоциированной с МС, определяются степенью АГ, тяжестью нарушений углеводного обмена, функциональным классом стенокардии и хронической сердечной недостаточностью, выраженностью НСР. При этом клинико-экспертная оценка АГ с метаболическими расстройствами не зависит от количества компонентов МС, а определяется тяжестью его составляющих.

У пациентов с АГ в сочетании с МС имеются ОЖД в виде ограничения способности к самообслуживанию, передвижению, трудовой деятельности, обучению и общению 1–2-й степеней.

У больных АГ, ассоциированной с МС, признанных инвалидами при освидетельствовании в БМСЭ, наиболее полно представлен медицинский аспект реабилитации. Пациенты с АГ и МС, имеющие в анамнезе ОИМ и/или ОНМК, чаще нуждаются в социально-психологической и профессиональной реабилитации по сравнению с больными АГ с ПОМ в сочетании с МС.

Категории МКФ возможно использовать для оценки функций ССС и изменения их на фоне реабилитационных мероприятий у больных АГ, ассоциированной с МС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Алмазов В. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: СПбГМУ, 1999. 202 с. [Almazov VA, Blagosklonnaya YaV, Shlyakhto EV, Krasilnikova EI. Metabolic Cardiovascular Syndrome. St Petersburg: SPbGMU, 1999. 202 p. In Russian].
2. Остроумова О. Д., Зыкова А. А., Полосова Т. А. Эффективность и безопасность применения бисопролола для лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013;4 (35):10–14. [Ostroumova OD, Zyкова AA, Polosova TA. Efficacy and safety of bisoprolol in hypertensive patients with metabolic

syndrome. Effective pharmacotherapy. Endocrinology. 2013;4 (35):10–14. In Russian].

3. Беляева О. Д., Березина А. В., Баженова Е. А., Чубенко Е. А., Баранова Е. И., Беркович О. А. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением — жителей Санкт-Петербурга. Артериальная гипертензия. 2012;18(3):235–243. [Belyaeva OD, Berezina AV, Bazhenova EA, Chubenko EA, Baranova EI, Berkovich OA. Prevalence and forms of the metabolic syndrome in patients with abdominal obesity — in population of St Petersburg. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2012;18(3):235–243. In Russian].
4. Маколкин В. И., Напалков Д. А. Метаболический синдром. М.: Миклош, 2012. 110 с. [Makolkin VI, Napalkov DA. Metabolic syndrome. M.: Miklós; 2012. 110 p. In Russian].
5. Бокарев И. Н. Метаболический синдром. Клиническая медицина. 2014;8:71–76. [Bokarev IN. The metabolic syndrome. Clinical Medicine. 2014;8:71–76. In Russian].
6. Здравоохранение в России 2015. Статистический сборник. М., 2015. 29 с. [Public Health in Russia 2015. Statistical Compilation. M., 2015. 29 p. In Russian].
7. Инвалидность и социальное положение инвалидов в России. Под ред. Т. М. Малевой. М.: Дело; РАНХиГС, 2017. 70 с. [Disability and social status of disabled people in Russia. Ed. by T. M. Malyova. M.: Delo; RASHiGS, 2017. 70 p. In Russian].
8. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. Под ред. М. В. Коробова, В. Г. Помникова. 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Гиппократ, 2010. 1032 с. [Handbook on medical and social expertise and rehabilitation. Ed. by M. V. Korobova, V. G. Pomnikova. 3rd ed., Revised. And additional. St. Petersburg: Hippocrat, 2010. 1032 p. In Russian].
9. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva: WHO. 2001. 3–29 p.
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17.12.2015 № 1024 н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 20.01.2016 № 40650). [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation from 17.12.2015 № 1024n “On the classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise” (registered in the Ministry of Justice of Russia on January 20, 2016 № 40650). In Russian].
11. Коробов М. В. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: основные положения: учебно-методическое пособие. СПб: СПбИУВЭК; 2011. 35 с. [Korobov MV. International classification of functioning, disability and health: basic provisions: educational and methodological manual. St Petersburg: SPbIUVEK; 2011. 35 p. In Russian].
12. Чернавский С. В., Потехин Н. П., Фурсов А. Н. Метаболический синдром. От полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний. Медпрактика-М., 2013. 78 с. [Chernavsky SV, Potekhin NP, Fursov AN. Metabolic syndrome. From polymetabolic disorders to nosological forms of diseases. Medpraktika-M., 2013: 78 p. In Russian].
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015;1:5–30. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical Guidelines. Cardiological Bulletin. 2015;1:5–30. In Russian].
14. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (клинические рекомендации). Москва, 2013. [Recommendations for management of patients with metabolic syndrome (clinical recommendations). Moscow, 2013. In Russian].

15. Ополонский Д. В., Максимов Н. И. Коррекция обменных нарушений у больных стабильной стенокардией напряжения с метаболическим синдромом. Кардиология. 2009;49(10):41–46. [Opolonsky DV, Maksimov NI. Correction of metabolic disorders in patients with stable angina pectoris with metabolic syndrome. Kardiologiia. 2009;49(10):41–46. In Russian].

16. Недогода С. В. Разные возможности гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом. Болезни сердца и сосудов. 2010;6(1):51–55. [Nedogoda SV. Different possibilities of lipid-lowering therapy in patients with metabolic syndrome. Diseases of the Heart and Blood Vessels. 2010;6(1):51–55. In Russian].

17. Пузин С. Н., Храпылина Л. П., Огай Д. С. Медико-социальное сопровождение трудоустройства инвалидов в рыночных условиях. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2012;2:3–6. [Puzin SN, Khrapylina LP, Ogay DS. Medical and social support for employment of disabled people in market conditions. Medical and Social Examination and Rehabilitation. 2012;2:3–6. In Russian].

18. Хорошинина Л. П. Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокового Ленинграда). СПб., 2002. 184 с. [Horoshinina LP. Fasting in childhood as a cause of illness in old age (on the example of young people of the blocked Leningrad). St Petersburg, 2002. 184 p. In Russian].

19. Nobrega T, Jaluul O, Machado A, Paschoal SM, Jacob Filho W. Quality of life and multimorbidity of elderly outpatients. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(1):45–50.

Информация об авторах

Сергеева Вера Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 2 ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России;

Родионова Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 2 ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России.

Author information

Vera V. Sergeeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Medical and Social Examination and Rehabilitation № 2, St Petersburg Institute of Postgraduate Medical Experts;

Anna Yu. Rodionova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Medical and Social Examination and Rehabilitation № 2, St Petersburg Institute of Postgraduate Medical Experts.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.132-003.811

Артериальная гипертензия у пациентки с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу) и АА-амилоидозом: описание клинического случая

**Т. С. Свеклина, А. Н. Куликов,
Г. К. Мациевская, К. Р. Густайнис**
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Свеклина Татьяна Сергеевна,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург,
Россия, 194044.
E-mail: sveklina@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
30.10.17 и принята к печати 29.01.18.

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в мире, в большинстве своем она представлена эссенциальной АГ — гипертонической болезнью, диагноз которой основан на исключении симптоматических форм АГ. В статье описан случай довольно редкой симптоматической АГ, вызванной неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу). Для данного заболевания характерно поражение всех слоев стенки сосудов, отходящих от аорты. Диагностика болезни Такаясу остается трудной задачей из-за первично-хронического течения заболевания более чем у половины больных, неспецифичности симптомов, наличия многообразных клинических масок, что зачастую приводит к запоздалому диагнозу и возникновению осложнений. Среди клинических особенностей неспецифического аортоартериита (НАА) можно выделить одностороннее уменьшение наполнения пульса на лучевой артерии, значимую разницу между систолическим артериальным давлением на левой и правой руках, выслушивание шума в проекции пораженного сосуда, лабораторные признаки воспалительных изменений — ускоренная скорость оседания эритроцитов, анемия, тромбоцитоз, увеличение уровня С-реактивного белка. Из инструментальных методов наибольшего внимания заслуживает дуплексное сканирование, однако «золотым стандартом» диагностики является ангиография аорты и ее ветвей. В данной статье рассматриваются особенности клинической картины и характер течения НАА у молодой женщины с симптомами АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, болезнь Такаясу, амилоидоз, симптоматические гипертензии

Для цитирования: Свеклина Т. С., Куликов А. Н., Мациевская Г. К., Густайнис К. Р. Артериальная гипертензия у пациентки с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу) и АА-амилоидозом: описание клинического случая. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):331–338. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-331-338

Arterial hypertension in a patient with non-specific aortoarteritis (Takayasu disease) and AA-amyloidosis: a case report

**T. S. Sveklina, A. N. Kulikov,
G. K. Matsievskaya, K. R. Gustaynis**
Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Tatiana S. Sveklina,
Military Medical Academy
named after S. M. Kirov,
6 Lebedev street, St Petersburg,
194044 Russia.
E-mail: sveklina@rambler.ru

*Received 30 October 2017;
accepted 29 January 2018.*

Abstract

Arterial hypertension (HTN) is the most common cardiovascular disorder around the world. High blood pressure is a manifestation of essential hypertension (EHTN) in the majority of cases. The exclusion of symptomatic HTN is crucial for correct diagnosis. We present a case of a very rare symptomatic HTN caused by nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease). Morphological substrate of Takayasu disease is arteritis associated with the total wall damage of aortic branches. The diagnosis is very difficult due to the chronic course, nonspecific signs and a variety of clinical masks. That often leads to late diagnosis and complications. Clinical features of Takayasu aortoarteritis include unilateral pulse weakening, blood pressure asymmetry on right and left arms, bruit on damaged artery, laboratory signs of inflammation: accelerated erythrocyte sedimentation rate (ESV), anemia, thrombocytosis, C-reactive protein (CRP) elevation. Ultrasound vessel duplex scanning is important, but angiography of aorta and aortic branches are still the “gold standard”. We draw attention to clinical features, diagnostic methods and the course of the Takayasu disease in a young woman with high blood pressure.

Key words: hypertension, Takayasu disease, amyloidosis, symptomatic hypertension

For citation: Sveklina TS, Kulikov AN, Matsievskaya GK, Gustaynis KR. Arterial hypertension in a patient with nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease) and AA amyloidosis: a case report. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):331–338. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-331-338

Введение

Болезнь Такаюсу — полиэтиологическое аутоиммунное заболевание гиперчувствительного, замедленного или смешанного типа с поражением стенки магистральных эластических артерий (аорта и ее ветви). Морфологически для данного заболевания характерно поражение всех слоев стенки сосудов, отходящих от аорты, преимущественно в устьях крупных артерий [1, 2]. Особенностью следует считать преобладание «левосторонней» локализации. Неспецифический аортоартериит (НАА) — системный васкулит, характеризующийся воспалением крупных артерий (аорты и отходящих от нее ветвей)

с развитием частичной или полной их облитерации и вторичной ишемии органов и тканей.

Неспецифический аортоартериит относится к разряду редко встречающихся заболеваний, примерно один случай на 1 миллион населения [3], наиболее предрасположены к нему молодые азиатские женщины. Соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 8:1, а проявляется болезнь обычно между 15 и 30 годами [4, 5]. Выделяют некоторые географические особенности распространения НАА разной локализации: в Японии чаще наблюдаются поражения восходящей аорты и ветвей ее дуги, в России преобладает аортит бра-

хиоцефальных артерий и сочетанное поражение ветвей дуги аорты и торакоабдоминального отдела аорты, в странах Юго-Восточной Азии — почечных артерий и нисходящего отдела аорты [6, 7].

Диагностика НАА остается трудной задачей из-за первично-хронического течения заболевания более чем у половины больных и неспецифичности многих симптомов болезни, в связи с чем в большинстве случаев (75 %) от момента возникновения первых симптомов до установления диагноза аортоартериита проходит более 12 месяцев. Пятилетняя выживаемость при артериите Такаюсу составляет 94 % [8]. В другом исследовании [9] показатель 20-летней выживаемости при артериите Такаюсу составил 86 %, однако у половины больных в течение 15 лет от момента установления диагноза развиваются ишемические осложнения с вовлечением центральной нервной системы и сердца. По результатам Н. А. Мухина и соавторов (2014), у 75 % больных срок между появлением симптомов и установлением диагноза артериита Такаюсу составил более 15 месяцев, у 50 % — от 15 до 51 месяцев, у 25 % — более 51 месяц [10].

У большей части больных НАА имеет место артериальная гипертензия (АГ). В основе ее патогенеза лежат стеноз почечных сосудов, снижение барорецепторного ответа каротидного синуса, коарктация аорты и ее основных ветвей. Реноваскулярная гипертензия развивается в 33–83 % случаев и существенно не отличается от АГ при сужении почечных артерий другой этиологии (атеросклероз, фибромышечная дисплазия, эндотелиома).

Поскольку поражение многих артерий может вызывать самые разнообразные дисфункции органов и тканей, болезнь формирует многообразные клинические маски, что зачастую приводит к запоздалой диагностике, неблагоприятному течению, частым осложнениям, ведущим к ранней инвалидизации и смерти [11].

Целью публикации является описание редкого клинического варианта течения болезни Такаюсу, представляющего практический интерес с точки зрения возникновения на фоне одного редкого заболевания (НАА) другого (вторичный амилоидоз почек).

Клинический случай

Под нашим наблюдением находилась пациентка Т., 1975 года рождения (34 года на момент обращения), неработающая жительница Азербайджана, поступившая на обследование в клинику пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России 11 октября 2010 года с жалобами на головную боль без четкой

локализации, которую больная связывала с подъемами артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., периодически возникающие эпизоды сердцебиений, боль в шее, онемение левой руки при продолжительных движениях в ней и головокружение при подъеме левой руки вверх, слабость и зябкость левой верхней конечности, общую слабость.

Из анамнеза известно, что впервые головная боль появилась в 2009 году, больная купировала ее нестероидными противовоспалительными препаратами. С начала 2010 года пациентка начала регистрировать частые эпизоды повышения АД, с целью контроля АГ по назначению врачей принимала различные антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, диуретики), без стойкого эффекта. Существенное ухудшение самочувствия отметила в марте 2010 года, когда после стресса появились вышеописанные жалобы. Неоднократно обращалась по этому поводу к кардиологу и терапевту поликлиники и нескольких медицинских центров, однако эффективной терапии подобрать так и не удалось. Выяснение анамнеза жизни никаких существенных особенностей не выявило, больная не имела каких-либо диагностированных ранее хронических заболеваний или вредных привычек.

При физикальном обследовании было обращено внимание на следующие аспекты статуса пациентки.

Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Индекс массы тела 27,3 кг/м². В правой надключичной области отчетливая пульсация, передающаяся от брахиоцефального ствола. Над левой общей сонной артерией систолический шум. Пульс на лучевых артериях равномерный, ритмичный, 92 в минуту, твердый, удовлетворительного наполнения. При аускультации сердца обращено внимание на акцент II тона на аорте. АД 160/84 мм рт. ст. на левой руке, 152/80 мм рт. ст. на правой руке. Пульсация бедренных, подколенных, задних большеберцовых артерий и артерий тыла стоп сохранена, без значимой асимметрии. Выслушивался шум над подключичной артерией слева. При аускультации других крупных сосудов, в том числе над брюшным отделом аорты, шумы не выслушивались. В остальном — без особенностей.

Приводим результаты основных лабораторных и инструментальных методов исследований. В анализе крови от 12 октября 2010 года: обращено внимание на лейкоцитоз ($13,8 \times 10^9/\text{л}$), резкое ускорение скорости оседания эритроцитов (65 мм/ч), умеренный тромбоцитоз ($450 \times 10^9/\text{л}$); в общем анализе мочи от 12 октября 2010 года была выявлена протеинурия (300 мг/дл), в остальном — без патологии.

Рисунок 1. Эхокардиография (парастернальный доступ): утолщение стенки восходящей аорты и дуги аорты



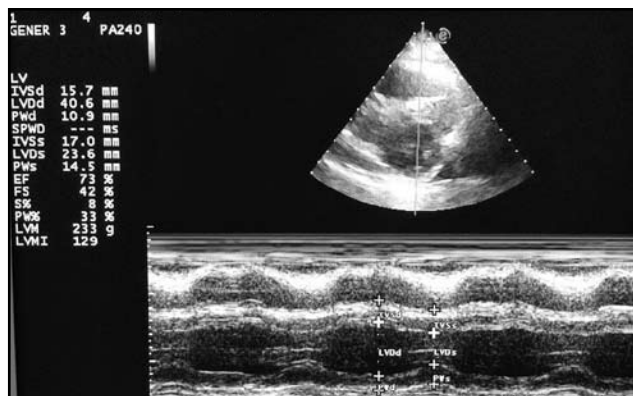
Суточная потеря белка с мочой (03.11.2010) составила 1,985 г. Проба по Зимницкому от 28 октября 2010 года: относительная плотность мочи удовлетворительная — в пределах от 1011 до 1019, никтурия. В биохимическом анализе крови от 12 октября 2010 года обращали на себя внимание повышенные уровни холестерина (7,64 ммоль/л), сиаловых кислот (3,2 моль/л), циркулирующие иммунные комплексы (113 ед., при норме 6–66 ед), С-реактивный белок (42,0 мг/л, нормальные значения до 5,0), гипергаммаглобулинемия (38 г/л), креатинин (89,0 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) 85 мл/мин / 1,73 м². Обращал на себя внимание несколько повышенный уровень антинуклеарного фактора (титры 1:160 при норме < 1:100). Другие ревматологические показатели (антитела к экстрагируемому нуклеарному антигену (ENA скрин); антитела к эндотелиальным клеткам (HUVEC) < 1:10 (норма < 1:10); антитела к базальной мембране клубочка (NC1 домен коллагена IV типа) — 1,68 (< 20 Ед/мл — антител не обнаружено); ревматоидный фактор — < 1:20 (норма < 25 МЕд/мл); антитела к цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения — < 1:40 (норма < 1:40)) были в пределах референсных значений.

Электрокардиограмма от 11 октября 2010 года: ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 85 ударов в минуту, отклонение электрической оси сердца влево, в остальном без особенностей. Рентгенография органов грудной клетки от 12 октября 2010 года патологических изменений не выявила.

При эхокардиографии (11.10.2010) обращали на себя внимание утолщение стенки восходящей аорты и дуги аорты (5–6 мм) (рис. 1) и концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (рис. 2).

Суточное мониторирование АД (12.10.2010, на фоне антигипертензивной терапии) показало,

Рисунок 2. Эхокардиография (парастернальный доступ, М-режим): концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка



что среднее дневное АД соответствовало мягкой систолической АГ, среднее ночное АД находилось в нормотензивном диапазоне.

При оценке глазного дна (2010) выявлена ангиопатия сетчатки в виде сужения артерий и расширения вен.

Рисунок 3. Ультразвуковое исследование почек: диффузные изменения правой почки



Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства выявило диффузные изменения почек (паренхима с нечетким, неровным контуром, повышенной эхогенности, несколько истончена (до 1,0–1,3 см) (рис. 3). Наиболее информативным из неинвазивных исследований оказалось дуплексное сканирование сосудов верхних конечностей от 11.10.2010 (рис. 4, 5, 6), которое выявило резкое утолщение медиа-интимального слоя общей сонной артерии справа (1,2–1,5 мм) до уровня средней трети, а также ее расширение; сужение просвета левой общей сонной артерии на всем протяжении (до 70%) за счет резкой гипертрофии медиа-интимального слоя (1,4–1,6 мм), более выраженное в области бифуркации (около 90%), сужение устья внутренней сонной артерии (на 70–80%), ускорение кровотока в области левой общей сонной артерии

Рисунок 4. Ультразвуковое исследование сонных артерий.
А: утолщение медиа-интимального слоя общей сонной артерии справа.
Б: сужение устья внутренней сонной артерии

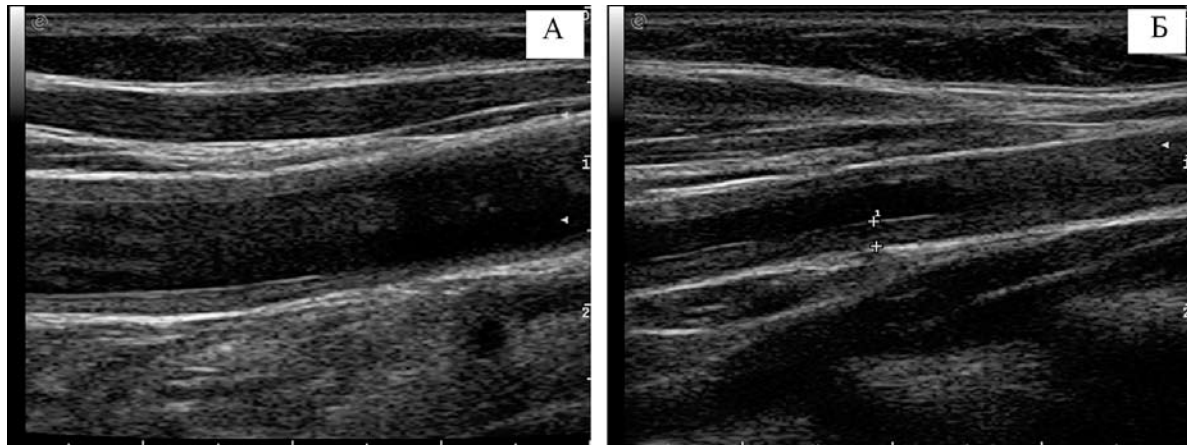
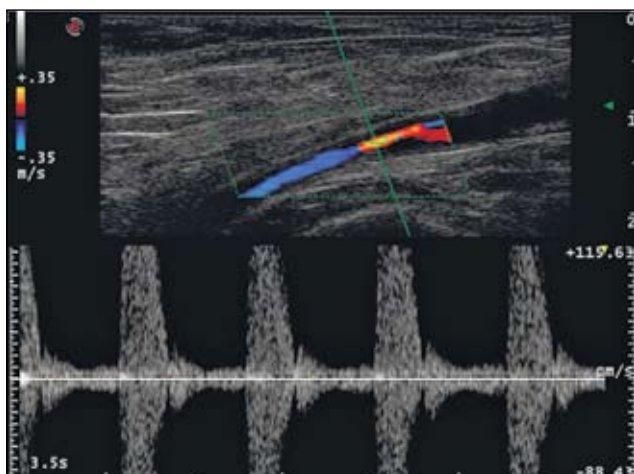


Рисунок 5. Допплерография сонных артерий:
ускорение кровотока в области
левой внутренней сонной артерии

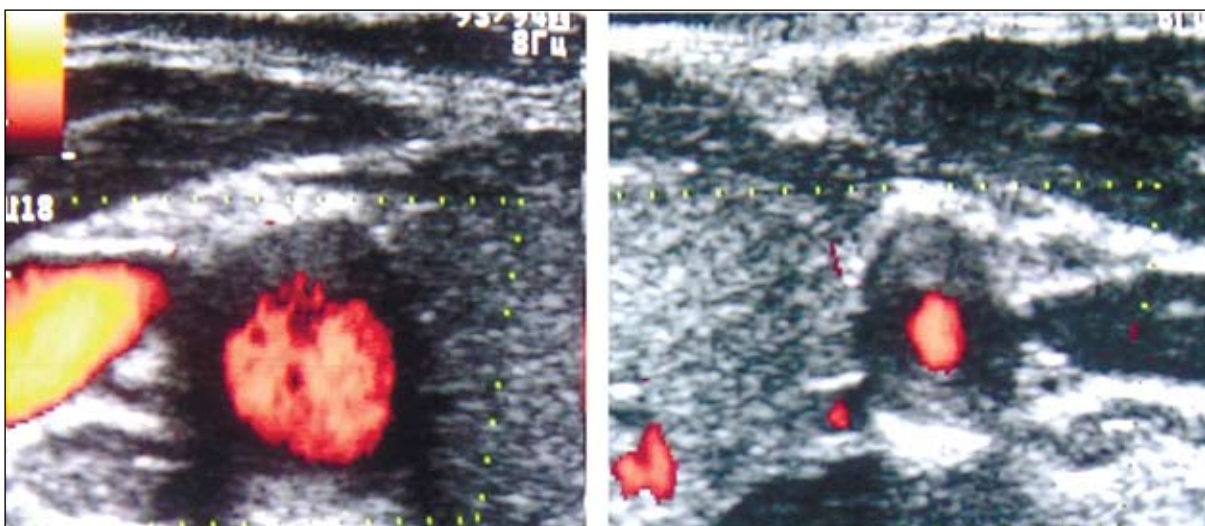


и внутренней сонной артерии (до 2,5 м/с в сравнении с правой внутренней сонной артерией, где скорость не превышала 0,40 м/с).

При компьютерной томографии в ангиорежиме от 19.10.2010 отмечено диффузное утолщение стенок аорты и отходящих от нее сосудов, наблюдающееся до отхождения нижней брыжеечной артерии и максимально выраженное в дуге аорты (просвет до 5 см), субокклюзия просвета левой общей сонной артерии (просвет до 1,3 мм), сужение просвета левой подключичной артерии (до 6 мм) и окклюзия чревного ствола (с формированием множественных коллатералей).

Перечисленные выше признаки стенозирующего поражения крупных ветвей аорты у молодой женщины в сочетании с признаками воспаления (лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов, повышение уровней С-реактивного белка,

Рисунок 6. Энергетическое доплеровское сканирование общих сонных артерий
(сечение по короткой оси): обращают на себя внимание разница в величине просвета
(резкое сужение просвета левой общей сонной артерии),
а также резкое утолщение медиа-интимального слоя обеих артерий



циркулирующих иммунных комплексов и сиаловых кислот) позволили предположить болезнь Такаюсу (с преимущественным поражением сонных и подключичных артерий). При оценке вероятности заболевания по критериям Американской коллегии ревматологов [12] у пациентки отмечены 4 из 6 возможных классификационных критериев (1 — возраст начала болезни менее 40 лет, 2 — перемежающаяся хромота (верхних конечностей), 3 — шум над подключичной артерией слева, 4 — характерные изменения при ангиографии; для диагностики заболевания необходимы 3 «положительных» критерия), что достаточно убедительно подтверждало предварительный диагноз.

Был проведен дифференциальный диагноз НАА с рядом заболеваний. Атеросклероз, так же как и НАА, характеризуется поражением аорты с окклюзией ее крупных ветвей, однако ранний атеросклероз более характерен для мужчин старше 40 лет с нарушениями липидного обмена и такими факторами риска, как курение; при облитерирующем тромбангиите чаще поражаются артерии среднего и мелкого калибра, редко — аорта, практически никогда — висцеральные ветви и ветви дуги аорты. Болезнью Хортона страдают лица пожилого или старческого возраста, она часто сочетается с ревматической полимиалгией, для нее характерны болезненность при пальпации и уплотнение височных и теменных артерий. При фибромышечной дисплазии почечных артерий (как и НАА, она чаще возникает у молодых женщин) отсутствуют симптомы поражения других артерий, повышение острофазовых показателей, кроме того, среди особенностей течения заболевания у нашей пациентки следует отметить отсутствие поражения почечных артерий. Артериосклероз Менкеберга характеризуется поражением средней оболочки артерий эластического и мышечно-эластического типов с медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом. Он встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, для него характерно поражение артерий нижних и верхних конечностей. Среди жалоб преобладают перемежающаяся хромота, мучительные парестезии, постоянное чувство зябкости и снижение кожной температуры в дистальных отделах ног, периодически наступающие непроизвольные сокращения мышц. При рентгенологическом исследовании можно выявить кальцинированные кольца по ходу бедренных и берцовых артерий (по типу «гусиного горла»). Однако данное заболевание возникает у лиц старшего возраста, часто страдающих сахарным диабетом 2-го типа, кроме того, у нашей пациентки отсутствуют признаки кальциноза артерий при пальпации (повышенная

извитость, ощущение «натянутого жгута», отсутствие спадения артерии при ее сдавлении) и рентгенологическом обследовании, в то время как при ультразвуковом сканировании убедительно подтверждается поражение интимы, нехарактерное для болезни Менкеберга.

Таким образом, нами установлен диагноз: НАА тип 5, хроническое течение с поражением восходящего и брюшного отделов аорты, подключичных, сонных артерий с формированием стеноза левой общей сонной артерии, левой внутренней сонной артерии и наружной сонной артерии, активность III. Симптоматическая АГ 2-й степени, изолированная систолическая, ХСН 0.

Пациентка была проконсультирована ревматологом (21.10.2010), назначен преднизолон в дозе 60 мг/сут, фозиноприл в дозе 20 мг в сутки. На фоне лечения самочувствие пациентки улучшилось (уменьшились острофазовые показатели, при ультразвуковом исследовании просвет артерий не изменился), однако сохранялась протеинурия (суточная потеря белка 1,26 г). В связи с этим пациентка была направлена в нефрологическую клинику ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России для выполнения биопсии почки: выявлен АА-амилоидоз, данных за активный нефрит не получено. Проведена пульс-терапия солумедролом 1000 мг № 3, циклофосфаном 1000 мг № 1, в рамках базисной терапии пациентке были рекомендованы циклофосфан 200 мг в/м 3 раза в неделю, преднизолон 30 мг в сутки, также была произведена коррекция антигипертензивной терапии (периндоприл 10 мг сутки + верапамил 240 мг в сутки для урежения ЧСС). В последующем пациентке проводилась коррекция антигипертензивной терапии. В связи с возникновением запоров верапамил был отменен и назначен небиволол 2,5 мг в сутки для достижения адекватного контроля ЧСС. Несмотря на активную противовоспалительную терапию, течение заболевания было упорным и потребовало повторных проведенных пульс-терапии, смены цитостатиков, в том числе в связи с возникновением осложнений. Тем не менее в настоящее время удалось добиться ремиссии процесса на фоне применения метотрексата (20 мг в неделю) и преднизолона (20 мг в сутки). При этом зоны и тяжесть сосудистых поражений не менялись. Одновременно была достигнута и стабилизация АД. Больная была проконсультирована ангиохирургом, показаний к хирургическому лечению выявлено не было.

Одной из причин относительно поздней диагностики заболевания могло стать отсутствие значимого различия в пульсовом наполнении правой и левой лучевых артерий, что было подтверждено

и при измерении АД. Возможной причиной отсутствия значимой асимметрии пульса и АД при стенозирующем поражении левой подключичной артерии служит отсутствие полной окклюзии сосуда, когда наполнение дистальных участков русла достигается за счет коллатералей. Между тем надежный ключ к диагнозу могло бы дать выслушивание сонных артерий при обнаружении односторонней пульсации. Любопытно также, что окклюзия чревного ствола у больной не сопровождалась какими-либо симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта.

Отдельный интерес представляет АГ, которая носит изолированный систолический характер. Среди ее особенностей следует отметить наличие нескольких вероятных механизмов развития при отсутствии явного реноваскулярного компонента. На первом этапе, еще до постановки диагноза, у пациентки наблюдались повышенная жесткость аорты и ее крупных ветвей, а также стенозирующее поражение брахиоцефальных артерий, которое, по данным многочисленных исследований, у 60–80% больных приводит к развитию АГ [13]. В последующем течение АГ, вероятно, усугубилось за счет активации «почечных» механизмов, вызванных развитием вторичного амилоидоза.

Необычно и упорное течение заболевания, потребовавшее многокомпонентной и длительной иммуносупрессивной терапии, что, по данным литературы, бывает нечасто [14].

В настоящее время длительность наблюдения составляет 7 лет. Учитывая, что средняя продолжительность жизни после установления диагноза АА-амилоидоза почки колеблется от 30 до 60 месяцев [15], результаты лечения можно назвать успешными. Между тем длительный прием кортикостероидов вызвал формирование у пациентки вторичного синдрома Иценко–Кушинга.

Таким образом, устойчивая к лечению АГ была не только причиной обращения за медицинской помощью, но и одним из ведущих симптомов активного аortoартериита, рано осложнившегося амилоидозом, а эффективное лечение воспалительного процесса способствовало достижению адекватного контроля над АД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Takayasu M. A case with peculiar changes of the central retinal vessels (in Japanese). *Acta Soc Ophthal Jap.* 1908;12:554–555.

2. Дядык А. И., Зборовский С. Р. Артериит Такаясу. Здоров'я України. 2012. Тематический выпуск Кардиология. 2012;1:60–61. [Dyadyk AI, Zborovsky SR. Arteritis Takayasu. *Health of Ukraine.* 2012. Thematic Issue Cardiology. 2012;1:60–61. In Russian].

3. Al-Bishri J. Takayasu's arteritis: a review article. *Br J Med Med Res.* 2013;3(4):811–820.

4. Зотиков А. Е., Суслов А. П., Минкина А. Е. Иммунологические механизмы развития неспецифического аortoартериита. *Тер. арх.* 1990;62(4):114–118. [Zotikov AE, Suslov AP, Minkin AE. Immunological mechanisms of nonspecific aortoarteritis development. *Ter Arch.* 1990;62 (4):114–118. In Russian].

5. Семенова Е. Н., Генералова С. Ю. Некоторые клинические проблемы неспецифического аortoартериита. *Тер. арх.* 1998;70(11):50–53. [Semenkova EN, Generalova SYu. Some clinical problems of nonspecific aortoarteritis. *Ter Arch.* 1998;70 (11):50–53. In Russian].

6. Kothari SS. Takayasu's arteritis in children — a review. *Images Pediatr Cardiol.* 2001;3(4):4–23.

7. Чихладзе Н. М., Сивакова О. А., Чазова И. Е. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при неспецифическом аortoартериите. Системные гипертензии. 2008;4:22–24. [Chikhladze NM, Sivakova OA, Chazova IE. Clinical manifestations of the cardiovascular system defeat with nonspecific aortoarteritis. *Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2008;4:22–24. In Russian].

8. Sadurska E, Jawniak R, Majewski M, Czekańska-Chehab E. Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and Literature Review. *Eur J Pediatr.* 2012;171(5):863–869.

9. Смитиенко И. О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Смитиенко Илья Олегович. М., 2010. 22 с. [Smitienko IO. Clinical variants of organ damage, assessment of the activity and prognosis of arteritis Takayasu: 14.01.04. Smitienko Ilya Olegovich. Moscow, 2010. 22 p. In Russian].

10. Мухин Н. А., Смитиенко И. О., Новиков П. И., Семенова Е. Н., Моисеев С. В. Артериит Такаясу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):55–61. [Mukhin NA, Smitienko IO, Novikov PI, Semenkova EN, Moiseyev SV. Arteritis Takayasu: difficulties in diagnosis, treatment and outcomes in a cohort study in 128 patients. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2014;23(3):55–61. In Russian].

11. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481–486.

12. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129–1134.

13. Бокерия Л. А., Покровский А. В., Сокурено Г. Ю., Самородская И. В., Абугов С. А., Алесян Б. Г. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. М.: Издательство «Ангиология ИНФО», 2013. 49 с. [Bokeria LA, Pokrovsky AV, Sokurenko GYu, Samorodskaya IV, Abugov SA, Alekseyan BG et al. National recommendations on the management of patients with brachiocephalic artery diseases. Russian conciliation document. M.: Publishing house Angiology INFO, 2013. 49 p. In Russian].

14. Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68 (3):318–323. doi:10.1136/ard.2008.088351. Epub 2008.

15. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood.* 1991;77(2):257–262.

Информация об авторах

Свеклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Куликов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Мацеевская Галина Корнеевна — врач высшей категории, заведующая 4-м ревматологическим отделением Клинической ревматологической больницы № 25;

Густайнис Константин Романович — кандидат медицинских наук, старший ординатор клиники военно-морской терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России.

Author information

Tatiana S. Sveklna, MD, PhD, Assistant, Propaedeutics Department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov;

Alexander N. Kulikov, MD, PhD, DSc, Professor, Propaedeutics Department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov;

Galina K. Matsievskaya, MD, High Degree Doctor, Head, Forth Rheumatology Department, the 25th Clinical Rheumatology Hospital;

Konstantin R. Gustaynis, MD, PhD, Senior Physician, Naval Therapy Clinic, Military Medical Academy named after S.M. Kirov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.131:616.24

Механизмы компенсации повышения давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких

**В. П. Золотницкая, Т. Д. Власов, В. И. Амосов,
О. В. Лукина, А. О. Агафонов**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Золотницкая Валентина Петровна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)338–63–13.
E-mail: vikt-amosov@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
11.09.17 и принята к печати 09.02.18.*

Резюме

Несмотря на изучение многих факторов, способствующих развитию легочной гипертензии (ЛГ), истинная частота ЛГ у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) до сих пор окончательно не выяснена, а механизмы компенсации повышения давления у пациентов с тяжелой бронхообструктивной патологией остаются дискуссионными. **Цель исследования** — выявить механизмы компенсации повышения давления в легочной артерии и определить их прогностическую значимость. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты комплексного клинико-рентгенорадиологического исследования 200 пациентов с преимущественно эмфизематозным типом ХОБЛ, группа В, степень GOLD II (среднетяжелого течения), средний возраст $56,3 \pm 4,2$ года; 207 больных ХОБЛ преимущественно эмфизематозного типа, группа D, степень GOLD III и IV (тяжелого и крайне тяжелого течения) (GOLD 2017). В качестве сравнения был проведен сравнительный анализ изменений легочного кровообращения у пациентов ($n = 8$) с первичной ЛГ, средний возраст — $38,7 \pm 7,9$ года. Среди обследованных больных ХОБЛ преобладали мужчины (90,6%). Больным были выполнены: однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких, мультиспиральная компьютерная томография, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография. **Результаты.** У больных ХОБЛ средней тяжести течения заболевания (группа В, степень GOLD II) начинают развиваться нарушения не только вентиляции, но и перфузии, снижается диффузионная способность легких, развивается внутрилегочное шунтирование крови. На фоне снижения легочной перфузии в качестве механизма компенсации у 54,6% больных формируются локальные зоны повышенного кровотока в структурно неизменной легочной паренхиме, что сопровождается частичной коррекцией давления в легочной артерии до значений, близких к нормальным. При тяжелом течении заболеваний зоны гиперперфузии возникают у 44,4% больных, но теряют компенсаторный эффект. В этих условиях снижению давления в системе легочной артерии способствует развитие шунтирования крови, что наблюдается только в 10% случаев. **Заключение.** Механизмом компенсации повышения давления в легочной артерии и снижения PaO_2 у пациентов с ХОБЛ средней тяжести и у части больных тяжелого течения является увеличение перфузии в структурно неизменной легочной паренхиме, что проявляется

на сцинтиграммах локальными зонами гиперфиксации препарата, а у больных ХОБЛ крайне тяжелого течения — шунтирование крови.

Ключевые слова: гиперперфузия, легочная гипертензия, шунтирование, хроническая обструктивная болезнь легких, первичная легочная гипертензия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография

Для цитирования: Золотницкая В. П., Власов Т. Д., Амосов В. И., Лукина О. В., Агафонов А. О. Механизмы компенсации повышения давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):339–350. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-339-350

Mechanisms for compensation of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease

V. P. Zolotnitskaya, T. D. Vlasov, V. I. Amosov,
O. V. Lukina, A. O. Agafonov
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Valentina P. Zolotnitskaya,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: +7(812)338–63–13.
E-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Received 11 September 2017;
accepted 9 February 2018.

Abstract

Despite multiple risk factors of pulmonary hypertension (PH) are known, the true incidence of PH remains undefined in patients with severe bronchial obstruction. **Objective.** The aim of the study was to identify mechanisms of compensation of the increase in pulmonary artery pressure and to determine their prognostic role. **Design and methods.** The results of a complex clinical and radiological studies of 200 patients with COPD II (B), and 207 patients with COPD III (D), and COPD IV (D), (GOLD 2017) were analyzed. A comparative analysis of changes in pulmonary circulation in patients (n = 8) with primary PH was performed. Male subjects predominated among the examined patients with COPD (90,6 %), the average age of patients with COPD II was $54,0 \pm 6,3$ years, in patients with COPD III–IV stages — $63,9 \pm 5,8$ years. The average age of patients with primary PH was $38,7 \pm 7,9$ years. The following diagnostic methods were performed: single-photon emission computer tomography, multidetector computed tomography, external respiration function, echocardiography. **Results.** In patients with COPD II (B), both ventilation and perfusion disorders developed, the diffusion capacity of the lungs decreased and the intrapulmonary shunting of the blood occurred. Despite overall decrease in pulmonary perfusion, local zones of increased blood flow appeared in the unchanged pulmonary parenchyma. This compensation mechanism was observed in 54,6 % of patients and was accompanied by partial decrease of pressure in the pulmonary artery to values close to normal. In severe COPD, 44,4 % patients developed hyperperfusion zones, but without any compensatory effect. In such cases, pressure reduction in the pulmonary artery system was promoted by the development of blood bypass, which was observed only in 10 % cases. **Conclusions.** We can speculate that the mechanism of compensation of increased pressure in the pulmonary artery and reduction of PaO_2 results from

the development of local zones of increased blood flow in the unchanged pulmonary parenchyma, but in severe bronchial obstructive pathology it causes the formation of blood shunting.

Key words: hyperperfusion, pulmonary hypertension, shunting, chronic obstructive pulmonary disease, primary pulmonary hypertension, single-photon emission computed tomography, multidetector computed tomography

For citation: Zolotnitskaya VP, Vlasov TD, Amosov VI, Lukina OV, Agafonov AO. Mechanisms for compensation of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):339–350. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-339-350

Введение

Причиной развития легочной гипертензии (ЛГ), как правило, бывает не один, а несколько факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику. Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла — ремоделированием легочных сосудов: пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиция [1–4]. К другим структурным факторам, ведущим к развитию ЛГ при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), относятся сокращение объема капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких, компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции, что также наблюдается при тяжелой эмфиземе [5–7].

Нарушению эндотелиальной функции воспалительно-измененных сосудов малого круга придается в настоящее время большое значение в генезе ЛГ и развитии легочного сердца, которые являются закономерным исходом ХОБЛ. Хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов: простациклина (PGI₂), простагландина E₂ (PGE₂), оксида азота (NO) [8–11]. По мнению многих авторов, эндотелиальная дисфункция является первым звеном в цепи патогенетических факторов ЛГ [3, 4, 6, 12, 13]. Провоспалительные цитокины также играют роль в развитии ЛГ при ХОБЛ, в частности фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), обладающий модулирующим действием на циркуляцию в легких. Показано, что ФНО-α повышает реактивность сосудов, снижает выработку простациклина в легочной артерии, а также потенцирует вазоконстрикцию, связанную с действием фактора активации тромбоцитов [14–17]. Изменения вязкости плазмы и изменения механики дыхания могут также отвечать за развитие легочной артериальной гипертензии у больных с более тяжелыми формами ХОБЛ [18]. Относительная важность того или иного фактора

в развитии нарушений легочно-сердечной гемодинамики у каждого больного различна и трудно поддается определению.

Несмотря на изучение многих факторов, способствующих развитию ЛГ, истинная частота ЛГ у больных ХОБЛ до сих пор не выяснена окончательно, однако ясно, что ЛГ и хроническое легочное сердце являются наиболее частыми и прогностически неблагоприятными осложнениями ХОБЛ. Многие авторы отмечают, что повышение давления в системе легочной артерии происходит только у больных крайне тяжелого течения с выраженными изменениями газового состава артериальной крови [9, 19–25]. Однако структурные изменения в легочной ткани с развитием эмфиземы и ремоделирование легочных артерий, способствующие развитию ЛГ, выявляются даже у больных легкого течения ХОБЛ, при этом давление в легочной артерии остается в пределах нормальных значений [26, 27]. Остается неясным, какие механизмы могут сдерживать развитие ЛГ у больных ХОБЛ.

Цель работы — определить механизмы компенсации, способствующие уменьшению давления в легочной артерии у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией легких.

Материалы и методы

Проанализированы результаты комплексного клинко-рентгенорадиологического исследования 200 пациентов с преимущественно эмфизематозным типом ХОБЛ, группа В, степень GOLD II (средне-тяжелого течения), средний возраст $56,3 \pm 4,2$ года; и 207 больных ХОБЛ преимущественно эмфизематозного типа, группа D, степень GOLD III и IV (тяжелого и крайне тяжелого течения), средний возраст $64,9 \pm 7,8$ года (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017). Среди обследованных больных ХОБЛ преобладали мужчины (90,6 %). В качестве сравнения был проведен сравнительный анализ изменений легочного кровообращения у пациентов ($n = 8$) с первичной ЛГ, средний возраст больных первичной ЛГ —

$38,7 \pm 7,9$ года. Пациенты с ХОБЛ с так называемой «непропорционально высокой легочной гипертензией» в исследование не включались.

Больным были выполнены: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких (ОФЭКТ), исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография.

ОФЭКТ выполняли на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA) в положении лежа в режиме Total Body, в течение 10–12 минут по программе Lung Spect, в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 сек на угол. Обработку исследования проводили с использованием высокочастотного фильтра Fugue трансформации Henning. Для расчета дефицита перфузии, выявления зон гипер- и гипоперфузии использована разработанная нами компьютерная программа LungScintAnalyser № 2016618130 от 21.05.2016.

Компьютерно-томографические исследования проводили на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах Asteion (Toshiba) и Bright Speed (GE). Пациента обследовали в положении лежа с руками за головой, без наклона гентри, в краниокаудальном направлении, с задержкой дыхания на спокойном вдохе. Напряжение 120 кВТ, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3.5, толщина среза 0,5 см, инкремент реконструкции 5 мм. Оценка распространенности эмфизематозной перестройки проводилась как визуально, так и с применением специальных программ компьютерной обработки. Основываясь на полуколичественной оценке распространенно-

сти эмфиземы в паренхиме легких, предложенной С. Р. Hersh и соавторами (2007), мы использовали компьютерно-томографическую классификацию эмфиземы по степени тяжести.

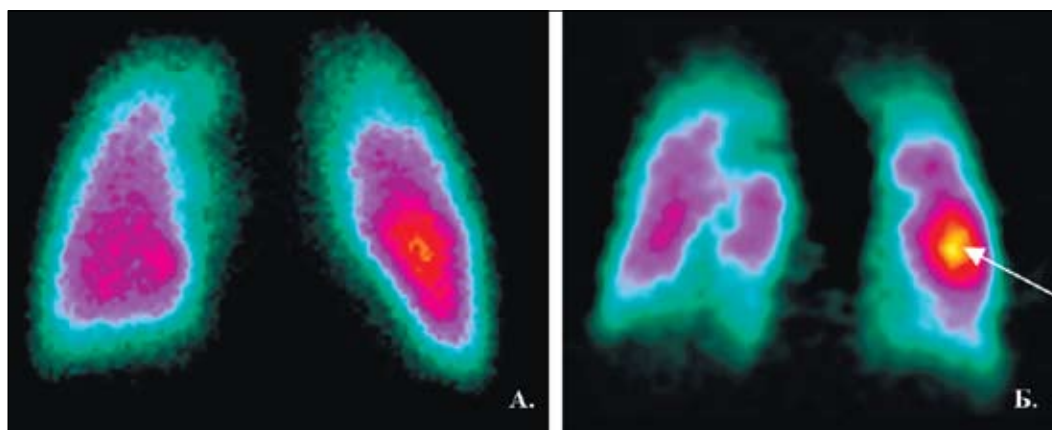
Совмещение компьютерно-томографических сканов МСКТ и ОФЭКТ проводили на рабочей станции гамма-камеры при наличии функции Fusion, в формате Dicom 3 с функцией Export–Import, в пакете Philips JetStream Workspace. В дальнейшем просматривали отдельно все три серии изображений: функциональных, анатомических и совмещенных на одном поле экрана; строили совмещенное трехмерное изображение в формате P3Mir, меняя различные фильтры.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания было проведено на аппарате Micro Medical Limited PO Box 6 Rochester Kent England ME1 2AZ и с помощью программы бодиплетизмографии с использованием оборудования Masterscreen (Erich Jaeger, Германия).

Исследование систолического давления в легочной артерии проводили на эходоплеркардиографе экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electrics, США, 2005).

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием пакетов прикладных программ: Statistica for Windows 8.0 — для статистического анализа, MS Office 2007 — для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (для анализа качественных показателей). При анализе полученных данных про-

Рисунок 1. Изменения микроциркуляции в легких у больных хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения при динамическом наблюдении



Примечание: Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких: сцинтиграммы легких в передней проекции больного Н., 62 лет. Преимущественно верхне-долевой тип нарушений кровотока; а — определяются нарушения микроциркуляции в верхних долях легких; б — исследование больного через год: сохраняются и прогрессируют нарушения микроциркуляции в верхних долях, появляются дефекты перфузии в нижних и средних долях, в левом легком в проекции язычковых сегментов участок гиперперфузии (указано стрелкой).

водилось описание изучаемых параметров в группах, оценка значимости различия количественных и качественных показателей в группах.

Характеристики обследованных групп были проанализированы методами описательной статистики и представлены как среднее арифметическое выборки — M , m — ошибка среднего. Также была проведена оценка значимости различий количественных показателей в независимых выборках по U-критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney — U Test).

Проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), при его неустойчивости использовался двусторонний точный тест Фишера (Fisher exact test).

Анализ взаимосвязей между показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Пирсона (r), при $r > 0,7$ связь оценивалась как сильная, при r от 0,3 до 0,7 — средней силы и как слабая при $r < 0,3$.

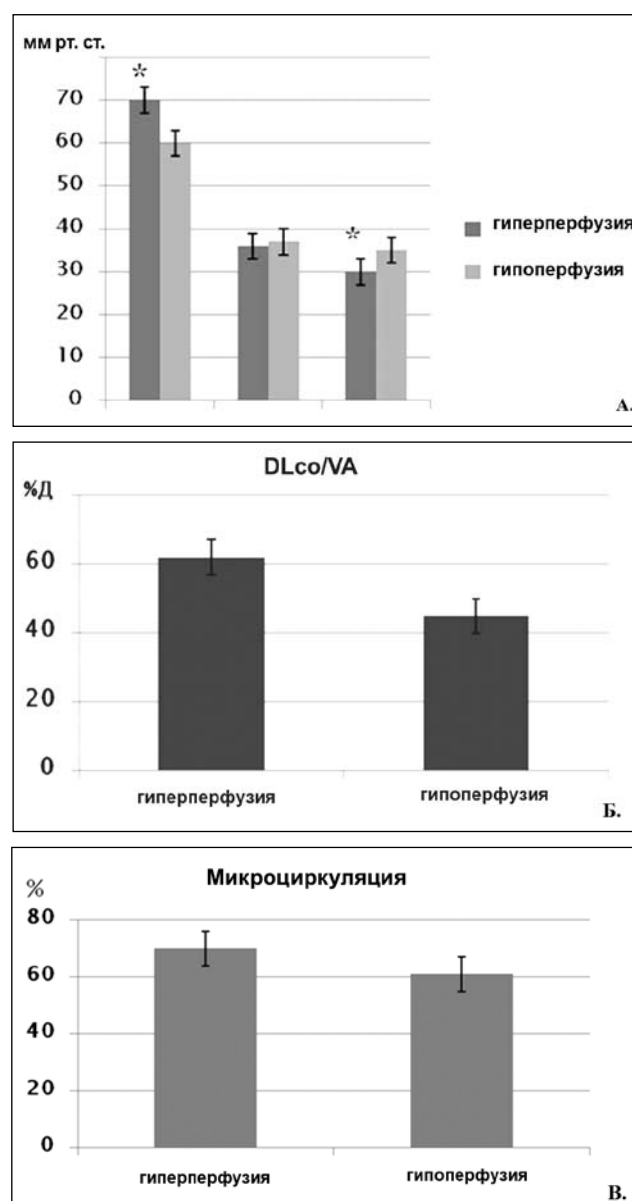
Результаты и обсуждение

У пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения при выполнении МСКТ у 194 больных (97 %) определялись структурные изменения в паренхиме легких: участки центриацинарной (у 77,8 %) и панлобулярной эмфиземы (у 24,5 % пациентов). При проведении полуколичественной оценки распространенности эмфиземы определена 3-я степень (средней степени тяжести — 26–50 %). При функциональных пробах у 42,2 % больных определялась парадоксальная вентиляция легочной ткани с увеличением протяженности участков эмфиземы на выдохе. Изменения в бронхах в виде утолщения их стенок были выявлены только у 9 больных.

При выполнении ОФЭКТ у всех больных были выявлены изменения микроциркуляторной функции легких в виде диффузных и локальных нарушений распределения радиофармпрепарата (РФП) в сосудистом русле, нарушения микроциркуляции составили от 29 до 54 %. У 113 (54,6 %) больных мы выявляли участки гиперперфузии легочной ткани (с коэффициентом накопления более 1,5) (рис. 1), которые соответствовали при совмещении результатов ОФЭКТ/МСКТ исследований структурно неизменной паренхиме, то есть располагались в хорошо вентилируемых участках легких. Выявление зон гиперперфузии в легких у пациентов способствовало увеличению микроциркуляции ($p < 0,041$), что коррелировало с уменьшением систолического давле-

ния в легочной артерии ($r = -0,38$), составив у пациентов с гиперперфузией $30,1 \pm 2,6$ мм рт. ст., а у пациентов без выявления гиперперфузии $36,7 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), увеличением PaO_2 до $69,5 \pm 2,83$ мм рт. ст., в сравнении с $60,23 \pm 3,45$ мм рт. ст. у пациентов без гиперперфузии ($r = 0,51$, $p < 0,039$), и увеличением диффузионной способности легких с коррекцией по объему ($DLco/VA$) — соответственно $61,2 \pm 3,4$ % Д и $48,3 \pm 2,4$ % Д ($r = 0,72$, $p < 0,031$). Уровень $PaCO_2$ оставался в пределах нормальных значений ($38,43 \pm 2,52$ мм рт. ст.) (рис. 2). При рент-

Рисунок 2. Изменение показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения (GOLD II, группа В) в зависимости от выявления зон гиперперфузии



Примечание: PaO_2 — парциальное давление кислорода; $PaCO_2$ — парциальное давление углекислого газа; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; $DLco/VA$ — отношение диффузионной способности легких для угарного газа к альвеолярному объему.

генорадиологическом обследовании пациентов в динамике, с выявляемыми зонами гиперперфузии, отмечено снижение частоты обострений заболевания, и диагноз в направлении на обследование менялся с группы В, степень GOLD II (среднетяжелого течения), на группу А. Таким образом, гиперперфузию можно считать положительным фактором, указывающим на развитие компенсаторного механизма, способствующего сохранению перфузионно-вентиляционного соотношения и препятствующего повышению давления в легочной артерии у пациентов с ХОБЛ средней тяжести.

Появление зон гиперперфузии, располагающихся в участках неизменной легочной ткани, то есть в хорошо вентилируемых зонах легких, может быть обусловлено действием рефлекса Эйлера–Лильестранда, который, как известно, возникает вследствие констрикции сосудов в плохо вентилируемых зонах, вследствие чего происходит перераспределение сосудов с увеличением в них тока крови, а также увеличение образования бронхопультмональных анастомозов.

Другим возможным механизмом компенсации повышения давления в легочной артерии может быть развитие шунтирования крови. У пациентов с ХОБЛ средней тяжести при выполнении радионуклидного исследования легких мы не выявляли традиционного шунтирования крови из малого в большой круг кровообращения («справа налево»), такого, какой бывает при анатомических образованиях, — артериовенозных фистулах, при открытом овальном окне, при генетических аномалиях (анемия Фанкони) или при развитии гепато-пультмонального синдрома, когда шунтирование крови происходит через патологические связи между легочной артерией и веной. Однако, по данным литературных источников, у больных при развитии эмфиземы может возникать истинное патологическое внутрилегочное шунтирование (открытие резервных сосудов, в том числе «межалвеолярных» капилляров), вследствие прекращения вентиляции и кровоснабжения альвеол [14, 28, 29]. По этим резервным сосудам, в обход оксигенируемого капиллярного русла, сбрасывает-

ся часть венозной крови, что приводит к снижению давления в малом круге, к венозному примешиванию и формированию гипоксемии в системном кровотоке [30–34]. На появление внутрилегочного шунтирования указывает развитие гипоксемии, дефицита перфузии (снижение накопления РФП в сосудистом русле легких) и увеличения объема альвеолярного мертвого пространства.

С увеличением степени тяжести заболевания усугубляются нарушения микроциркуляции ($p < 0,023$), составляя от $59,7 \pm 5,9\%$ от нормы, степень тяжести эмфиземы также возрастает до выраженной. Так, структурные изменения в паренхиме легких среди больных ХОБЛ тяжелого течения (группа D, GOLD III) достигли $55,8 \pm 4,3\%$. У $44,4\%$ ($n = 71$) больных отмечалось повышение систолического давления в легочной артерии до $44,3 \pm 3,2$ мм рт. ст., что в высокой степени ($r = 0,74$, $p < 0,041$) коррелировало с гипоперфузией в легких и появлением локальных зон гиперперфузии небольших размеров, имевших «застывшую» локализацию (рис. 3). В наблюдениях через год и более в легких у больных происходили увеличение нарушений перфузии и увеличение распространенности эмфиземы. Можно предполагать, что у этих больных вследствие потери резерва сосудистого русла за счет действия комплекса факторов (сдавления сосудов легких эмфиземой, нарушения регуляции сосудистого тонуса, изменения реологических свойств крови и развития «thrombosis in situ») возникает «неэффективная» гиперперфузия.

Однако у $55,6\%$ больных ХОБЛ тяжелого течения показатели расчетного систолического давления в легочной артерии, газов крови (PaO_2) были ниже, чем в среднем по группе, а показатели диффузионной способности легких с коррекцией по объему значимо выше (табл. 1). Эти показатели указывали на более благоприятное течение заболевания и коррелировали с увеличением продолжительности периодов ремиссии заболевания ($r = 0,64$). У таких больных мы выявляли зоны гиперперфузии, которые располагались в участках легких, мало измененных эмфизематозной перестройкой (по данным со-

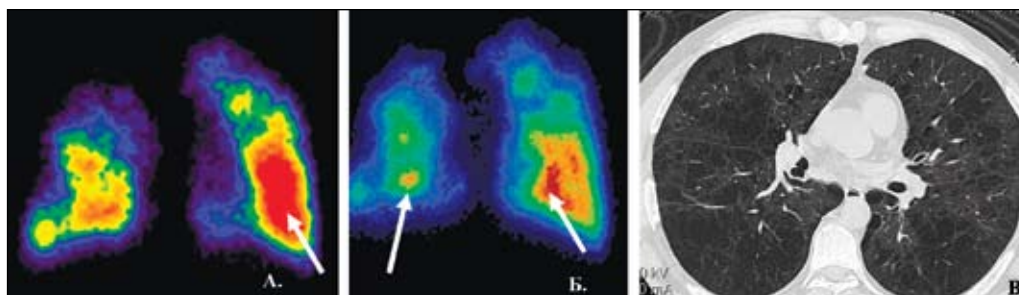
Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (GOLD III, ГРУППА D) ПРИ НАЛИЧИИ ЗОН ГИПЕРПЕРФУЗИИ

Группы \ Показатель	Дефицит перфузии $N < 10\%$ ($M \pm m$)	PaO_2 80–100 мм рт. ст. ($M \pm m$)	СДЛА 20–25 мм рт. ст. ($M \pm m$)	DLco/VA > 80 % Д ($M \pm m$)
Гиперперфузия	$51,3 \pm 3,1$	$60,4 \pm 4,2$	$36,3 \pm 2,7$	$42,3 \pm 4,1$
Нет гиперперфузии	$59,7 \pm 2,8^*$	$47,1 \pm 3,6^*$	$42,1 \pm 2,8^*$	$34,5 \pm 3,7^*$

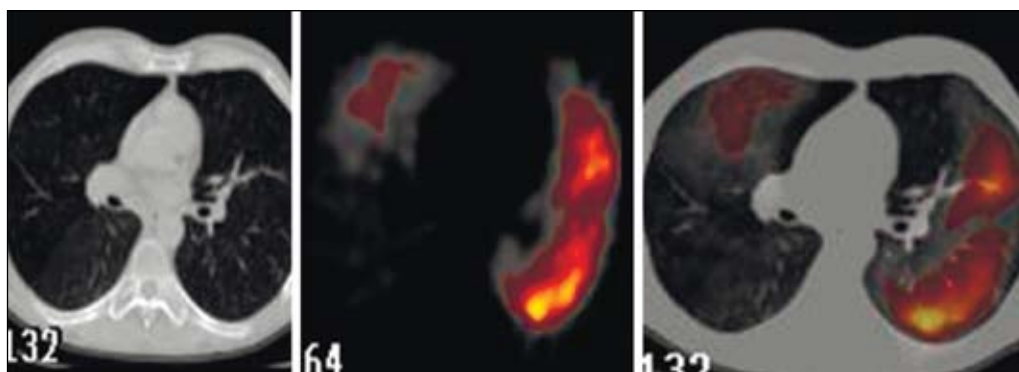
Примечание: PaO_2 — парциальное давление кислорода; DLco/VA — отношение диффузионной способности легких для угарного газа к альвеолярному объему; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; * — $p < 0,05$ в сравнении в группах.

Рисунок 3. Динамическое наблюдение пациента с хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения



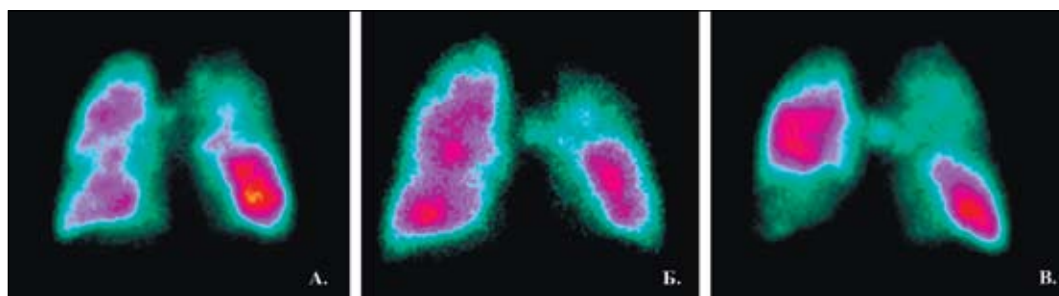
Примечание: Пациент Ш., 59 лет. На скintiграмме легких в прямой проекции (а) определяются выраженные нарушения микроциркуляции в легких, в правом легком отсутствует кровообращение в проекции верхней доли, локальные дефекты перфузии в средней доле; в левом легком локальные нарушения микроциркуляции в верхней доле, участок гиперперфузии в нижней доле левого легкого (стрелка). При повторном обследовании через 3 года (б) нарушения микроциркуляции увеличились. В правом легком определяются единичные участки сохранного кровотока (стрелка), в левом легком ранее выявляемая зона гиперперфузии исчезает, остается сохранным кровоток в проекции S5, S8 (стрелка). Определяются значительные структурные изменения паренхимы легких, панлобулярная эмфизема (в). Давление в легочной артерии увеличилось с 40 до 44 мм рт. ст., парциальное давление кислорода в артериальной крови снизилось с 64,3 до 44,6 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа увеличилось до 47,4 мм рт. ст. Клинически заболевание переходит в стадию крайне тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких (GOLD IV, группа D).

Рисунок 4. Совмещенное исследование — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких при хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения (GOLD III, группа D)



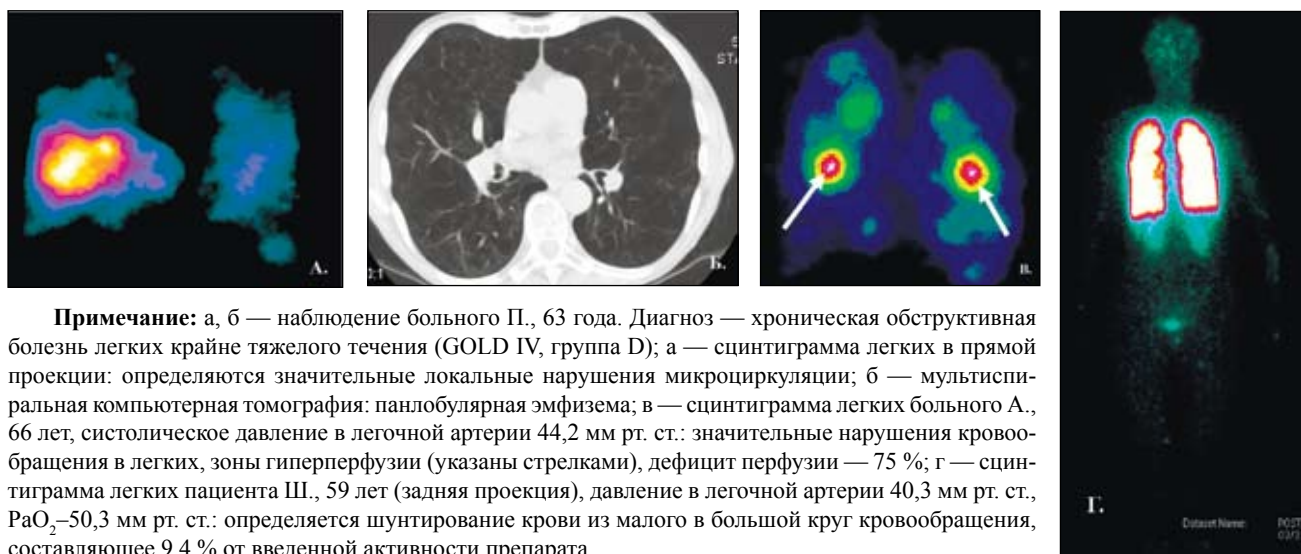
Примечание: Больной А., 59 лет. На серии МСКТ-томограмм определяются участки эмфиземы. На серии ОФЭКТ-томограмм определяются локальные дефекты микроциркуляции. На ОФЭКТ/МСКТ-томограммах локальные дефекты перфузии совпадают с участками эмфизематозно измененной легочной ткани, в соседних участках легких выявлены зоны гиперперфузии (паренхима легких не изменена).

Рисунок 5. Динамическое наблюдение больного Ч., 65 лет, диагноз — хроническая обструктивная болезнь легких (GOLD III, группа D)



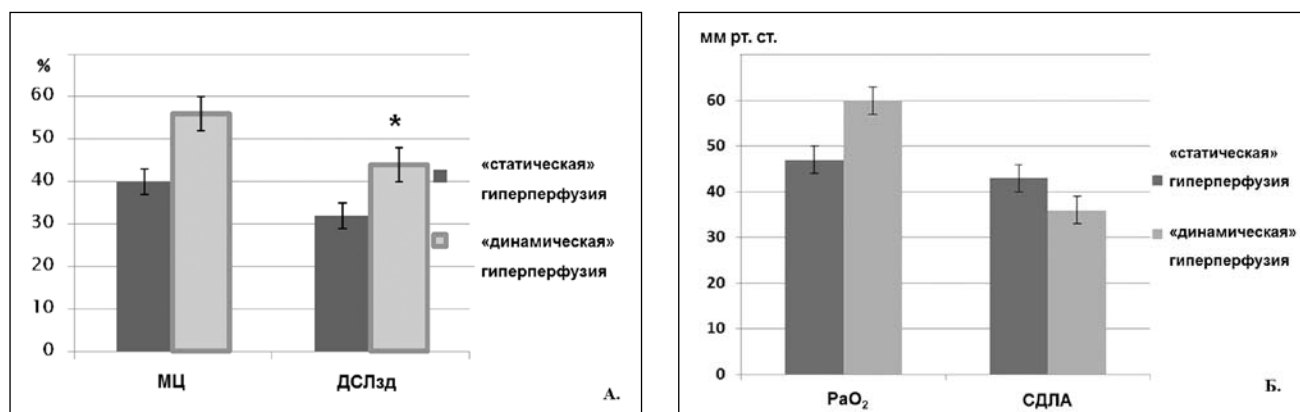
Примечание: а — скintiграмма легких в прямой проекции, микроциркуляция в правом легком снижена, определяются дефекты перфузии, зоны гиперперфузии не определяются. В левом легком кровоток снижен в проекции S1 + 2, S3. Перфузия в проекции нижней доли остается нормальной, определяется участок гиперперфузии; б — скintiграмма легких в прямой проекции, выполненная через 3 недели, появляются зоны гиперперфузии небольших размеров в правом легком, при этом в левом легком кровоток практически полностью отсутствует в проекции S1 + 2, S3 и снижается микроциркуляция в нижней доле; в — на скintiграмме легких в прямой проекции, выполненной через 1 год, определяются дефекты перфузии в нижней доле правого легкого и в проекции S1, выявлен участок гиперперфузии в проекции S3. В левом легком кровоток остается сниженным в проекции S1 + 2, S3, S4, площадь участка с нормальным кровообращением в нижней доле уменьшается (в проекции S8).

Рисунок 6. Нарушения микроциркуляции в легких у больных хронической обструктивной болезнью легких крайне тяжелого течения (GOLD IV, группа D)



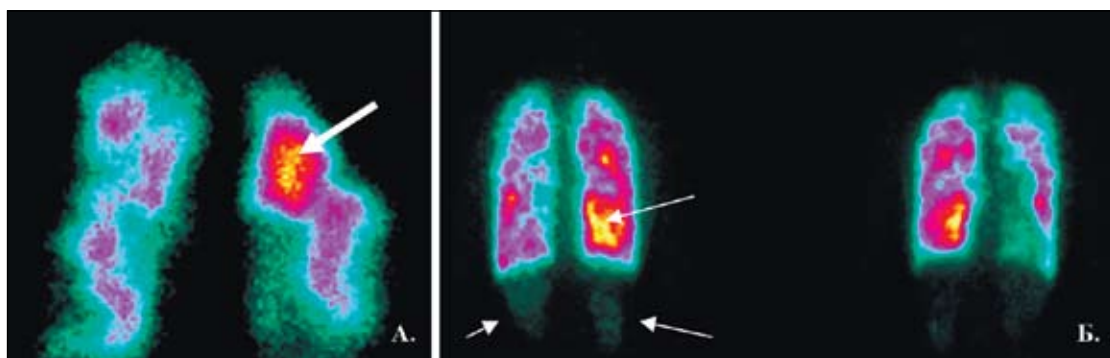
Примечание: а, б — наблюдение больного П., 63 года. Диагноз — хроническая обструктивная болезнь легких крайне тяжелого течения (GOLD IV, группа D); а — скintiграмма легких в прямой проекции: определяются значительные локальные нарушения микроциркуляции; б — мультиспиральная компьютерная томография: панлобулярная эмфизема; в — скintiграмма легких больного А., 66 лет, систолическое давление в легочной артерии 44,2 мм рт. ст.: значительные нарушения кровообращения в легких, зоны гиперперфузии (указаны стрелками), дефицит перфузии — 75 %; г — скintiграмма легких пациента Ш., 59 лет (задняя проекция), давление в легочной артерии 40,3 мм рт. ст., PaO_2 —50,3 мм рт. ст.: определяется шунтирование крови из малого в большой круг кровообращения, составляющее 9,4 % от введенной активности препарата.

Рисунок 7. Изменение показателей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения (GOLD III, группа D)



Примечание: МЦ — микроциркуляция; ДСЛЗд — диффузионная способность легких при задержке дыхания; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Рисунок 8. Изменения микроциркуляции у больных с первичной легочной гипертензией



Примечание: а — скintiграмма больной М., 43 лет, систолическое давление в легочной артерии — 88,6 мм рт. ст., нарушения микроциркуляции — 64 % от нормы, выявляется участок гиперперфузии (указано стрелкой); б — наблюдение пациентки Б., 36 лет, систолическое давление в легочной артерии — 98 мм рт. ст. На скintiграммах легких определяются участки гиперперфузии, нарушения микроциркуляции — 56,7 % от нормы, определяется накопление радиофармпрепарата в почках.

вмещенного ОФЭКТ/МСКТ исследования) (рис. 4) или выявленные зоны гиперперфузии в легких динамически изменялись при последующих исследованиях (рис. 5).

У всех пациентов ($n = 47$) с ХОБЛ крайне тяжелого течения GOLD IV, группа D, нарушения микроциркуляции составили $68,9 \pm 7,1$ % (рис. 6 а), и структурные изменения в паренхиме легких составили $64,6 \pm 6,9$ % распространенности эмфиземы (рис. 6 б). Выявляемые единичные локальные участки гиперфиксации РФП, с коэффициентом накопления 1,5, не влияли на общую клиническую картину, так как в высокой степени коррелировали ($r = -0,88$, $p < 0,038$) с повышением систолического давления в легочной артерии ($43,6 \pm 4,5$ мм рт. ст.), со снижением PaO_2 ($46,8 \pm 3,7$ мм рт. ст., $r = 0,82$, $p < 0,022$), повышением $PaCO_2$ ($45,1 \pm 3,3$ мм рт. ст., $r = -0,73$, $p < 0,043$), снижением диффузионной способности с коррекцией по объему ($25,2 \pm 6,3$ % Д, $r = 0,85$, $p < 0,01$) (рис. 7). Мы ее обозначили как «неэффективная гиперперфузия», которая свидетельствовала о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

При дефиците перфузии в 60 % и более и показателях газов крови PaO_2 ниже 55 мм рт. ст., а $PaCO_2$ выше 45 мм рт. ст. у больных наблюдалась ЛГ 1–2-й степени. Кроме этого, сочетание этих показателей является для больных близким к критическим, так как в двух наблюдениях нашей работы сочетание нарушений микроциркуляции в 75 % от нормы (PaO_2 — $49,3 \pm 1,9$ мм рт. ст., $PaCO_2$ — $49,8 \pm 2,2$ мм рт. ст.) и систолического давления в легочной артерии $54,7 \pm 1,9$ мм рт. ст. становилось критическим: пациенты умерли от дыхательной недостаточности в течение месяца после выявления подобного рода нарушений кровотока (рис. 6 г). Однако у небольшой части пациентов (15,6 %) с ХОБЛ крайне тяжелого течения и длительным анамнезом заболевания при аналогичных PaO_2 и дефиците перфузии возникают патологические связи между сосудами легочной артерии и венозными сосудами, выявляется шунтирование крови «справа налево», с накоплением в $10,7 \pm 1,9$ % от введенной дозы РФП (рис. 6 в), при этом давление в легочной артерии было ниже ($40,5 \pm 2,3$ мм рт. ст.).

Мы предполагаем, что у тех пациентов с ХОБЛ тяжелого течения, у которых в паренхиме легких остаются структурно неизмененные участки легочной паренхимы, зоны гиперперфузии имеют динамический характер, и при сопоставлении с данными МСКТ можно предположить, что они обусловлены функциональными нарушениями в паренхиме легких, возможно, с действием рефлекса Эйлера–Лильестранда. Таким образом, этот компенсатор-

ный механизм действует не только у части пациентов на стадии среднетяжелой ХОБЛ, но и на стадии тяжелой ХОБЛ, так как у них, несмотря на выраженные нарушения кровообращения в легких, не отмечается повышения давления в системе малого круга кровообращения ($32,3 \pm 2,2$ мм рт. ст. против значений в среднем по группе $37,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.). Действие этого компенсаторного механизма может продолжаться длительное время. Вполне вероятно, что происходит мобилизация сосудистого резерва за счет раскрытия капилляров и увеличения емкости капиллярного русла, что способствует поддержанию стабильных параметров легочного тока крови и насыщению ее кислородом [35].

У больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения сочетание «стабильных» локальных зон гиперперфузии, расположенных в зонах с выраженной эмфизематозной перестройкой легочной ткани, и развитие ЛГ указывало на самый неблагоприятный исход заболевания. Учитывая степень нарушений кровообращения в легких и расчетного давления в легочной артерии у больных ХОБЛ, группа D (GOLD IV), крайне тяжелое течение, был проведен сравнительный анализ изменений микроциркуляции в легких пациентов с первичной ЛГ.

Для оценки связи ЛГ с признаками локальной гиперперфузии в легких нами было проведено исследование легочного кровообращения у пациентов ($n = 8$) с первичной ЛГ. У больных этой группы давление в легочной артерии составило $98,4 \pm 12,9$ мм рт. ст. Изменения микроциркуляции имели сходную скинтиграфическую картину в легких с таковой у больных ХОБЛ крайне тяжелого течения (GOLD IV), а также с показателями у части больных GOLD III (D), у которых отмечались более высокие уровни давления в легочной артерии: значительное снижение перфузии в плащевом отделе легких, кумуляция кровотока в ядерной зоне, появление единичных участков гиперперфузии (рис. 8 а). Нарушения микроциркуляции составили от 50 до 70 % от нормы.

У 2 из 8 пациентов было выявлено шунтирование крови из малого в большой круг кровообращения, расчетный процент шунтирования составил $18,5 \pm 4,9$ % (рис. 8 б). Развитие шунтирования при ЛГ описано в литературе. Так, в исследованиях P. F. Castro и соавторов (1998), R. Gartner и соавторов (2002), M. W. Eldridge и соавторов (2004) [36–38] с помощью меченых макроагрегатов альбумина были получены данные, что при повышении давления в системе легочной артерии до 50 мм рт. ст. происходит сброс меченых частиц из системы легочной артерии в артериальную систему мимо альвеолярных капилляров.

Полученные результаты сцинтиграфического исследования сочетаются с описанными в литературе морфологическими изменениями, происходящими в сосудах легких у пациентов с первичной ЛГ: обструкция мелких пульмональных артерий, гипертрофия меди, концентрический ламинарный фиброз интимы, фибриноидная дегенерация и тромботические поражения [39], что в целом имеет сходство с морфологическими изменениями, происходящими в сосудистом русле больных ХОБЛ [27, 40, 41]. Вероятно, механизм гиперперфузии связан с компенсацией повышенного давления в легочной артерии. Однако, в силу тяжести патологии, этот механизм не оказывает принципиального влияния на дальнейшее течение заболевания.

Заключение

В проведенном исследовании были получены данные, указывающие на то, что у пациентов с ХОБЛ давление в легочной артерии редко повышается до высоких значений: на стадии ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD II) повышалось до $37,8 \pm 2,5$ мм рт. ст., но и при тяжелом (GOLD III) и крайне тяжелом течении ХОБЛ (GOLD IV) максимальное систолическое давление достигало 52,3 мм рт. ст. Притом, что неуклонно нарастали нарушения микроциркуляции, значительно снижалась диффузионная способность легких и отношение диффузионной способности легких к альвеолярному объему, нарастала гипоксемия. Мы считаем, что у больных на стадии ХОБЛ GOLD II и у части больных GOLD III в качестве механизма компенсации повышения давления в легочной артерии и снижения PaO_2 формируются локальные зоны повышенного кровотока (гиперперфузии) в структурно неизменной легочной паренхиме, которые имеют постоянный характер (динамическая гиперперфузия). Эти изменения возникают на общем фоне дефицита перфузии легких и частично корректируют этот дефицит. В то же время этот механизм компенсации становится неэффективным при нарастании дефицита перфузии до минус 60 % от нормы, что мы связываем с отсутствием сохранной паренхимы легких у данной категории больных. При этом очаги гиперперфузии становятся постоянными (статическая гиперперфузия) и неэффективными. При тяжелых формах бронхообструктивной патологии у части больных включается еще один механизм компенсации — шунтирование крови.

Таким образом, в качестве механизма компенсации нарушения легочной перфузии и повышения давления в легочной артерии у больных ХОБЛ формируются два независимых механизма: локальные зоны гиперперфузии в структурно неизменной

легочной паренхиме и шунтирование крови через образующиеся патологические связи между легочными и венозными сосудами. При тяжелых формах бронхообструктивной патологии, сопровождающихся диффузными структурными нарушениями (эмфиземой) и значительным увеличением дефицита перфузии более 50 %, формирование зон гиперперфузии теряет компенсаторный эффект и имеет отрицательное прогностическое значение.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кароли Н. А., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2005;9:10–16. [Karoli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Medicine. 2005;9:10–16. In Russian].
2. Кузубова Н. А., Гичкин А. Ю., Перлей В. Е. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции. Вестник современной клинической медицины. 2010;3(3):21–26. [Kuzubova NA, Gichkin AYU, Perley VE. Vasoregulating function of the endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the possibility of its medication correction. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2010;3(3):21–26. In Russian].
3. Киняйкин М. Ф., Суханова Г. И., Рассохина Н. Ю., Крамар А. В. Влияние гипоксемии на некоторые клиничко-функциональные показатели, характеризующие качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012;1(47):77–79. [Kinyaikin MF, Sukhanova GI, Rassokhina NYu, Kramar AV. Influence of hypoxemia on some clinico-functional indicators characterizing the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pacific Medical Journal. 2012;1(47):77–79. In Russian].
4. Макарова М. А., Авдеев С. Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2011;4:109–117. [Makarova MA, Avdeev SN. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2011;4:109–117. In Russian].
5. Булдакова И. А., Григоренко А. А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких. Дальневосточный медицинский журнал. 2011;4:115–118. [Buldakova IA, Grigorenko AA. Changes in the arterial vascular bed in chronic obstructive pulmonary disease. Far Eastern Medical Journal. 2011;4:115–118. In Russian].
6. Жук О. А., Перлей В. Е., Гичкин А. Ю., Александров А. Л., Титова О. Н., Кузубова Н. А. Оценка ранних признаков дисфункции правых камер сердца у пациентов с ХОБЛ. Уральский медицинский журнал. 2017;7:112–115. [Zhuk OA, Perley VE, Gichkin AYU, Aleksandrov AL, Titova ON, Kuzubova NA. Assessment of early signs of right heart chamber dysfunction in patients with COPD. 2014;7:112–115. In Russian].
7. Царева Н. А., Авдеев С. Н., Науменко Ж. К., Неклюдова Г. В. Легочная гипертензия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 416. [Tsareva NA, Avdeev SN, Naumenko ZhK, Neklyudova GV. Pulmonary hypertension. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 416. In Russian].

8. Авдеев С. Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? Пульмонология. 2015;4:469–476. [Avdeev SN. Is it possible to improve the prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Pulmonology. 2015;4:469–476. In Russian].
9. Мартынюк Т. В., Чазова И. Е., Наконечников С. Н. Легочная гипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения. Фарматека. 2012;5(238):52–56. [Martynyuk TV, Chazova IE, Nakonechnikov SN. Pulmonary hypertension: topical issues of diagnosis and treatment. Pharmateka. 2012;5(238):52–56. In Russian].
10. Черногорюк Г. Э., Рослякова Е. П., Михайлова А. А., Рачковский М. И., Варвянская Н. В., Санжаровская М. С., Антипов С. И. и др. Фенотип малых макрофагов в индуцированной мокроте — маркер ранней стадии хронической обструктивной болезни. Современные проблемы науки и образования [Электронный научный журнал]. 2014;6:11–34. Доступ: <http://www.science-education.ru/120-16430/>. [Chernoruruk GE, Roslyakova EP, Mikhailova AA, Rachkovskiy MI, Varvyanskaya NV, Sanzharovskaya MS, Antipov SI, et al. The phenotype of small macrophages in induced sputum is a marker of the early stage of chronic obstructive disease. Modern problems of science and education [Electronic resource]. 2014;6:11–34. Available from: <http://www.science-education.ru/120-16430/>. In Russian].
11. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;5: CD002309. doi:10.1002/14651858.CD002309.pub3
12. Агеева Т. С., Дубоделова А. В., Кривоногов Н. Г. Дополнительные возможности оптимизации дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ. Дневник казанской медицинской школы. 2013;2:78–81. [Ageeva TS, Dubodelova AV, Krivonogov NG. Additional possibilities for optimization of differential diagnostics of bronchial asthma and COPD. Diary of Kazan Medical School. 2013;2:78–81. In Russian].
13. Гриппи М. А. Патофизиология легких. 2-е изд., испр. М.: Бином, 2014. 304 с. [Grippie MA. Pathophysiology of the lungs. 2nd edition. Moscow: Binom, 2014. 304 p. In Russian].
14. Шанин В. Ю. Клиническая патофизиология. Учебник для медицинских вузов. СПб.: Специальная литература, 1998. 569 с. [Shanin VYu. Clinical pathophysiology. Textbook for medical high schools. St Petersburg: Special Literature. 1998. 569 p. In Russian].
15. Шпагина Л. А., Воевода М. И., Котова О. С., Максимов В. Н., Орлов П. С., Шпагин И. С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013; 2(49):8–15. [Shpagina LA, Voevoda MI, Kotova OS, Maksimov VN, Orlov PS, Shpagin IS, et al. Professionally-associated chronic obstructive pulmonary disease from the standpoint of molecular genetic studies. Bulletin of the physiology and pathology of respiration. 2013; 2(49):8–15. In Russian].
16. Boschetto P, Beghe B, Fabbrri LM, Ceconi C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice. Respirology. 2012;17(3):422–431.
17. Cottin V, Le Pavec, Prevot G. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J. 2010; 35(1):105–111.
18. Емельянов А. В. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач. 2004;8:31–38. [Emel'yanov AV. Actual therapy of chronic obstructive pulmonary disease. The Attending Physician. 2004;8:31–38. In Russian].
19. Авдеев С. Н. Нарушения газообмена при хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал. 2013;7:353. [Avdeev SN. Disorders of gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. Russian Medical Journal. 2013;7:353. In Russian].
20. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015. 928 с. [Chazova IE, Martynyuk TV. Pulmonary hypertension. Moscow: Praktika, 2015. 928 p. In Russian].
21. Уклистая Т. А., Полунина О. С., Галимзянов Х. М., Мартиросян Е. Ф. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с сердечно-сосудистой патологией. Кубанский медицинский вестник. 2011;6(129):169–173. [Uklistaya TA, Polunina OS, Galimzyanov KhM, Martirosyan EF. Polymorphism of the genes of proinflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular pathology. 2011;6(129):169–173. In Russian].
22. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2004;1(2):255–277.
23. Orr R, Smith LJ, Cuttica MJ. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2012;18(2):138–143.
24. Stone AC, Machan JT, Mazer J, Casserly B, Klinger JR. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. Lung. 2011;189(3):207–212.
25. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. New England Journal of Medicine. 2011;364(10):897–906.
26. Быканова А. В. Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Bykanova AV. Morphofunctional characteristics of pulmonary and bronchial arteries in bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic fibrosing alveolitis. PhD thesis. Moscow, 2007. In Russian].
27. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома. Пульмонология. 2013;3:93–96. [Chernyaev AL, Samsonova MV. Variants of chronic obstructive pulmonary disease from the position of a pathologist. Pulmonology. 2013;3:93–96. In Russian].
28. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. 624 с. [Caro K, Pedley T, Shroter R, Sid U. Mechanics of blood circulation. Moscow: Mir, 1981. 624 p. In Russian].
29. Daly JD. Veno-arterial shunting in obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1968;278(1):952–953.
30. Авдеев С. Н. Дыхательная недостаточность. Атмосфера, Пульмонология и аллергология. 2004;1:21–26. [Avdeev SN. Respiratory failure. Atmosphere, pulmonology and allergology. 2004;1:21–26. In Russian].
31. Белебезьев Г. И., Козяр В. В. Физиология и патофизиология искусственной вентиляции легких. К.: Ника-Центр, 2003. 312 с. [Belebezev GI, Kozyar VV. Physiology and pathophysiology of mechanical ventilation of lungs. K.: Nika-Tsentr, 2003. 312 p. In Russian].
32. Левитэ Е. М., Уклонский А. Н. Роль шунтирования в легких в развитии дыхательной недостаточности. Вестник КРСУ. 2014;14(5):75–78. [Levite EM, Uglonsky AN. The role of bypass in the lungs in the development of respiratory failure. Vestnik KRSU. 2014;14(5):75–78. In Russian].
33. Kudnig ST, Monnet E, Riquelme M, Gaynor JS, Corliss D, Salman MD. Effect of one lung ventilation on oxygen delivery in anesthetized dogs with an open thoracic cavity. Am J Vet Res. 2003;64(4):443–451.

34. Pfitzner J, Pfitzner L. The theoretical basis for using apnoeic oxygenation via the non-ventilated lung during one-lung ventilation to delay the onset of arterial hypoxaemia. *Anaesth. Intensive Care*. 2005;33(6):794–800.

35. Адо А.Д., Тетенов Ф.Ф. Патофизиология внешнего дыхания (глава 15.1): под ред. проф. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. В: Патофизиология: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений. 2-е изд., доп. и перераб.. Томск: изд-во Томского университета, 2001. С. 503–525. Ado AD, Tetenev FF. Pathophysiology of external respiration (Chapter 15.1). Ed. Prof. Novitsky VV and Goldberg ED. In: Pathophysiology: Textbook for students of high medical schools. Edition 2, augmented and revised. Tomsk: publishing house of Tomsk University, 2001. P. 503–525. In Russian].

36. Castro PF, Bourge RC, McGiffin DC, Benza RL, Fan P, Pinkard NB. Intrapulmonary shunting in primary pulmonary hypertension: an observation in two patients treated with epoprostenol sodium. *Chest*. 1998;114(1):334–340.

37. Gartner R, Griffe O, Captier G, Selloumi D, Otman S, Brabet M et al. Acute respiratory insufficiency in burn patients from smoke inhalation. *Pathol Biol*. 2002;50(2):118–120.

38. Eldridge MW, Dempsey JA, Haverkamp HC, Lovering AT, Hokanson JS. Exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunting in healthy humans. *J Appl Physiol*. 2004;97(3):797–805.

39. Пачерских Ф.Н. Легочная артериальная гипертензия: клиника, диагностика, лечение. Иркутск: изд-во ИГМУ, 2015. 94 с. [Patschersky FN. Pulmonary arterial hypertension: clinical picture, diagnosis, treatment. Irkutsk: ISMU, 2015. 94 p. In Russian].

40. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза. *Consilium Medicum Ukraina*. 2011;1:9–16. [Chernyaev AL, Samsonova MV. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the molecular basis of the pathogenesis. Consilium Medicum Ukraina. 2011;1:9–16. In Russian].

41. Лукина О.В. Лучевая диагностика тромбоэмболии легких у больных с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013;12(1):34–38. [Lukina OV. Radiological diagnosis of pulmonary thromboembolism in patients with emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. Regional Blood Circulation and Microcirculation. 2013;12(1):34–38. In Russian].

Информация об авторах

Золотницкая Валентина Петровна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Амосов Виктор Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Лукина Ольга Васильевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Агафонов Андрей Олегович — аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Author information

Valentina P. Zolotnitskaya, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Chronic Obstructive Pathology of the Lung, Research Institute of Pulmonology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc. Professor, Head, Department of Pathological Physiology with the Course of Clinical Pathophysiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Victor I. Amosov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Roentgenology and Radiation Medicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga V. Lukina, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Roentgenology and Radiation Medicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Andrey O. Agafonov, MD, Postgraduate Student, Department of Roentgenology and Radiation Medicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

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

Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд

М. В. Ионов^{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. Аккурадова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел./факс: +7(812)703–37–56.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
16.06.18 и принята к печати 22.06.18.

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространенное неинфекционное заболевание в мире, являющееся основной причиной для критических поражений сердечно-сосудистой системы, почек и головного мозга, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения определяет борьбу с этим состоянием среди приоритетных направлений, имеющих целью снижение глобальной заболеваемости и смертности. Представленные в 2017 году клинические рекомендации АНА/АСС вызвали большой резонанс во врачебном сообществе и заставили вновь переосмыслить важность стабильно повышенного артериального давления из-за дополнительного пула пациентов и следующих экономических потерь. Дебаты вокруг новых позиций документа возникали на каждой научной сессии в 2018 году, а также за пределами аудиторий. Поэтому в июне 2018 года в ходе 28-го Европейского конгресса по АГ и сердечно-сосудистой профилактике, проходившего в Барселоне (Испания), внимание всех участников было приковано к позиции европейских экспертов, которые представили обзор новых клинических рекомендаций ESH/ESC по диагностике и ведению пациентов с АГ. Это краткое сообщение призвано осветить основные моменты, представленные на научной сессии. Коррекции подверглись разделы диагностического процесса, стратификации сердечно-сосудистого риска, целевых показателей артериального давления. Ключевые изменения содержатся в главах, касающихся терапии АГ, неосложненной и при наличии основных влияющих на принятие решений сопутствующих заболеваний, а также лечения резистентной АГ, аппаратных/гибридных вмешательств, контроля за приверженностью к терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинические рекомендации, классификация повышенного артериального давления, лечение артериальной гипертензии, резистентная артериальная гипертензия

Для цитирования: Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):351–358. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358

First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension

M. V. Ionov^{1,2}, N. E. Zvartau^{1,2}, A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

*Received 16 June 2018;
accepted 22 June 2018.*

Abstract

Systemic hypertension (HTN) is the most prevalent non-communicable disease and the leading cause for major cardiovascular events, renal failure and cognitive decline. The World Health Organization showed that HTN is a key area of concern for healthcare and identified this condition as one of the primary targets for intervention to reduce global morbidity and mortality. The hard-hitting AHA/ACC Guidelines on management of High blood pressure in adults published in 2017 shocked medical community and enforced reconsidering overall significance HTN once again due to the large pool of newly diagnosed individuals and higher healthcare costs. Ensuing debates around Task Force committee opinions were fomenting at every scientific session related to cardiac diseases throughout first half-year 2018 and beyond the lecture halls as well. Thus all attendees at the 28th European Congress on Hypertension and Cardiovascular Protection held in Barcelona, Spain in June were captivated with the European expert's presented preview of the new 2018 ESH/ESC joint clinical Guidelines on diagnosis and management of HTN. This short review highlights the bullet points presented before full-text publication. The chapters on diagnosis, risk stratification, blood pressure treatment target ranges had undergone minor but crucial corrections. Key changes include medical treatment of uncomplicated HTN and drug therapy in special groups with major comorbidities, management of resistant HTN, device-based HTN therapy and adherence interventions.

Key words: arterial hypertension, guidelines, blood pressure classification, hypertension management, resistant hypertension

For citation: Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):351–358. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358

Введение

Стабильное повышение артериального давления (АД) — причина каждого седьмого летального исхода, приводит к большему числу смертей, чем любой другой фактор риска (около 10 миллионов в год) [1]. Артериальная гипертензия (АГ) является огромным бременем заболеваемости: прямые последствия повышенного АД — развитие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной

недостаточности (ХСН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также хронической болезни почек (ХБП), заболевания периферических артерий и когнитивной дисфункции [2]. АГ — самое распространенное (около одной трети населения земного шара и более 1 миллиарда пациентов [3]) неинфекционное заболевание, связанные с ним экономические потери исчисляются сотнями миллиардов долларов США за рубежом и в Рос-

сии [4–6]. АГ — потенциально контролируемое состояние благодаря клиническим исследованиям препаратов, доказательная база эффективности и безопасности которых по отдаленным результатам и обширнее, и информативнее, чем в любой другой области здравоохранения. В то же время АГ, не имея типичной симптоматики и будучи чрезвычайно распространенной, оказывается зачастую недиагностированной, а недостаточная приверженность и терапевтическая инертность приводят к недостижению целевых показателей среди пациентов [7, 8]. В июне 2018 года, спустя 5 лет после выпуска последних клинических рекомендаций по лечению АГ, на очередной ежегодной встрече специалистов в Барселоне (Испания) отведенных мест (~1700) оказалось недостаточно для всех желающих присутствовать на первой публичной презентации новых клинических рекомендаций. Настоящая краткая заметка призвана обратить внимание на ключевые моменты, которые были представлены.

Определение и классификация

В ноябре 2017 года Рабочая группа экспертов Американской ассоциации сердца, предупредив возможные влияния со стороны спонсоров и выделив комиссию по доказательной базе, представила клинические рекомендации по диагностике, классификации, оценке и лечению взрослых пациентов с повышенным АД [9], которые стали самой обсуждаемой и спорной темой на протяжении следующих месяцев, по большей части из-за новой классификации повышенного АД (≥ 130 и/или 80 мм рт. ст.), что по предварительным оценкам приводит к одномоментному росту заболеваемости АГ с 32 % до 46 % в США [10]. В то же самое время в научном и медицинском сообществе ждали официального заявления точки зрения Старого Света — Рабочей группы Европейского общества

по АГ. Профессор К. Narkiewicz (Гданьск, Польша), на правах первого докладчика представляя новые рекомендации ESH/ESC [11], заявил аудитории, что несмотря на «ожидание землетрясения, оно не произойдет, потому как состав авторов решил оставить определение и классификацию прежней» [полный текст новых рекомендаций будет опубликован 25 августа 2018 года параллельно с представлением их публике на ежегодном конгрессе ESC 2018 в Мюнхене (25–29.08.2018)]. Действительно, так же, как и в 2013 году, АГ следует определять при клиническом уровне АД ≥ 140 и/или 90 мм рт. ст. и подразделять на оптимальное, нормальное, высокое нормальное, а АГ классифицируется на 3 степени тяжести, отдельно выделяется изолированная систолическая форма (табл. 1). Остались без изменений и пограничные значения для внеофисного АД.

Диагностика и стратификация риска

Еще одним камнем преткновения в принятии точек зрения коллег из США стало известное РКИ SPRINT, которое в большей мере, нежели другие исследования, по мнению множества экспертов, повлияло на новые пограничные значения АД [12]. Использование метода оценки клинического АД без участия врача (unattended office blood pressure measurement) было новаторством исследователей [13]. Несмотря на то, что Канадские клинические рекомендации 2017 года обосновывают данный способ определения АД как стандарт для диагностики и последующего наблюдения [14], свою позицию коллектив европейских авторов обозначил в 3 положениях: этот способ не применялся ранее ни в одном РКИ по лечению АГ; при этом отсутствуют феномен «белого халата» и эффект плацебо, регистрируются более низкие показатели АД (систолическое АД на 5–15 мм рт. ст.), поэтому показатели систолического АД в РКИ SPRINT могут

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Категория	Систолическое АД (мм рт. ст.)		Диастолическое АД (мм рт. ст.)
Оптимальное АД	< 120	и	< 80
Нормальное АД	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное АД	130–139	и/или	85–89
1-я степень АГ	140–159	и/или	90–99
2-я степень АГ	160–179	и/или	100–109
3-я степень АГ	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и/или	< 90

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

соответствовать привычным клиническим 130–140 и 140–150 мм рт. ст. (в группах интенсивной терапии и контроля соответственно) и, соответственно, он не рекомендован на нынешнем этапе. Скрининг стоит проводить каждые 5 лет при оптимальном АД, с более короткими промежутками для лиц с нормальным (каждые 3 года) и высоким нормальным АД (ежегодно). В 2018 году клиническое АД должно быть использовано лишь однократно для постановки диагноза АГ в случаях 3-й степени и у лиц категории высокого риска; уточнена процедура измерения АД на очном приеме с трехкратной регистрацией и 1–2-минутным интервалом. Самоконтроль (СКАД) и суточное мониторирование АД (СМАД) впервые получили сходный класс доказательств (I) наравне с клиническим, но только для подтверждения диагноза при учете удобства в логистике и надежности полученных данных (рис. 1). Подчеркивается необходимость СКАД и СМАД в диагностике маскированной АГ и АГ «белого халата».

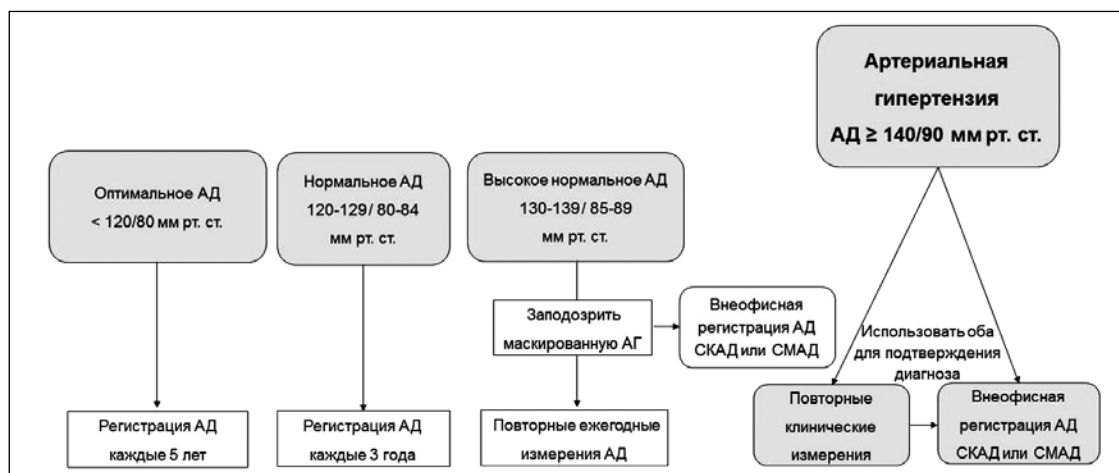
По сравнению с 2013 годом [15] в новой редакции добавлены факторы риска, как касающиеся образа жизни (курение в прошлом, избыточная масса тела, раннее наступление менопаузы, сидячий образ жизни, тахикардия > 80 уд/мин в покое), так и лабораторные (мочевая кислота). Шкала SCORE — по-прежнему база стратификации риска неосложненной АГ. В категорию АГ-модифицируемых повреждений органов-мишеней переведены серьезное снижение скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² и прогрессирующая ретинопатия. Среди нововведений — фибрилляция предсердий (ФП), диагностированная атеросклеротическая бляшка ≥ 50 %, которые стоит рассматривать как явные сердечно-сосудистые заболевания, ассоции-

рованные с АГ. Толщина комплекса интима-медиа исключена из стратификации риска, как уже указывалось ранее [16].

Лечение

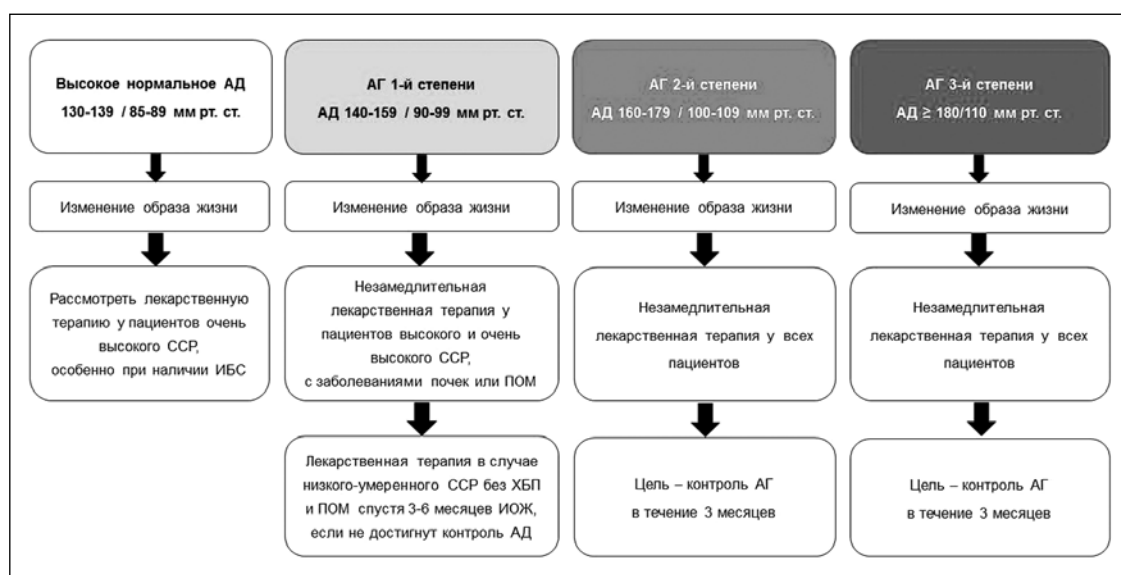
В новых клинических рекомендациях незамедлительная медикаментозная терапия показана всем пациентам с показателями АД ≥ 160/100 мм рт. ст. Пациентам с ИБС и высоким нормальным уровнем АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) лечение антигипертензивными препаратами стоит также назначать незамедлительно. Для пациентов с первой степенью АГ (140–159/90–99 мм рт. ст.) лекарственная терапия может быть назначена спустя 3–6 месяцев интенсивного немедикаментозного вмешательства (рис. 2). При этом в группе лиц с АД ≥ 150/100 мм рт. ст. рекомендуется назначить комбинированную терапию и отдать предпочтение фиксированным комбинациям препаратов в 1 таблетке (single-pill therapy), исключением являются пациенты низкого риска и пожилые астенизированные лица. Раздел лечения тем не менее только кажется простым; теперь практикующий врач должен хранить в памяти по крайней мере 3 отдельных значения АД для каждой группы пациентов: уровень АД для начала терапии, целевой уровень АД и дополнительно нижнюю границу уровня АД, ниже которой не рекомендуется опускаться (табл. 2). Таким образом, для пациентов с неосложненной АГ в возрасте 18–65 лет назначить лечение нужно при АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и постараться достичь снижения систолического АД до 130 мм рт. ст. и ниже, но не ниже 120 мм рт. ст. Кроме того, диастолическое АД требуется снизить ниже 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. Таким образом, узкий целевой диапазон находится в пределах 120–129/70–79 мм рт. ст. Трудности в реаль-

Рисунок 1. Скрининг и диагностика артериальной гипертензии



Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; СКАД — самоконтроль артериального давления; СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Рисунок 2. Назначение лечения (немедикаментозного и лекарственного) в зависимости от исходного уровня клинического артериального давления



Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ССР — сердечно-сосудистый риск; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХБП — хроническая болезнь почек; ПОМ — повреждение органов-мишеней; ИОЖ — изменение образа жизни.

Таблица 2

**ДИАПАЗОН ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ КЛИНИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

Возрастная группа	Диапазон целевого клинического САД, мм рт. ст.					Диапазон ДАД, мм рт. ст.
	АГ	+ СД	+ ХБП	+ ИБС	+ ОНМК/ТИА	
18–65 лет	Цель 130 или ниже, если переносимость хорошая <u>не ниже 120</u>	Цель 130 или ниже, если переносимость хорошая <u>не ниже 120</u>	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель 130 или ниже, если переносимость хорошая <u>не ниже 120</u>	Цель 130 или ниже, если переносимость хорошая <u>не ниже 120</u>	< 80–70
65–79 лет	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	< 80–70
≥ 80 лет	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	Цель < 140–130, если переносимость хорошая	< 80–70
Диапазон ДАД, мм рт. ст.	< 80–70	< 80–70	< 80–70	< 80–70	< 80–70	< 80–70

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

ной клинической практике могут заключаться уже не только в самой вариабельности АД [17], которая может превышать 10 мм рт. ст., но и в необходимости более частых визитов для подтверждения эффективности и безопасности назначенного лечения. Во время презентации обзора эксперты ESH заявили, что РКИ SPRINT мало повлияло на создание рекомендаций, однако можно заметить, что целевой диапазон показателей АД в новой версии ниже: так, для пациентов > 80 лет и/или с ХБП он должен быть в пределах 130–139/70–79 мм рт. ст., а для пациентов с сахарным диабетом — 120–129/70–79 мм рт. ст., что ниже, чем пограничные значения, установленные Американской диабетологической ассоциацией [18]. Что касается самих схем терапии, Европейские эксперты отказались от «шестигранника препаратов» в пользу ключевой тактики A + C + D, а также от бета-адреноблокаторов в качестве первой линии терапии [19], оставляя их в качестве таковой только в особых ситуациях (ИБС, ХСН, ФП и тахикардия). Блокаторы РААС, кальциевые антагонисты и диуретики рекомендуется комбинировать между собой в 1 таблетке и назначать практически всем пациентам, начиная с неосложненной АГ. Терапия комбинированными препаратами в фиксированных дозах — одно из главных нововведений рекомендаций, что говорит о достаточной доказательной базе [20, 21].

Лечение резистентной артериальной гипертензии

АГ, устойчивая к немедикаментозной и лекарственной терапии — это крупная проблема здравоохранения [22]. Доля пациентов с резистентной АГ (РАГ), учитывая последние данные, может превышать 10%, о которых заявлялось в рекомендациях 2013 года [15]. Современные представления о встречаемости РАГ — около 13–16% [23]. В настоящих клинических рекомендациях обозначен процесс подтверждения истинной резистентности при помощи СКАД и СМАД, исключение псевдорезистентной АГ, чаще всего связанной с неприерженностью; на основании последних крупных РКИ [24] были пересмотрены положения относительно дальнейшей тактики в отношении субъектов с неконтролируемой АГ на фоне приема ≥ 3 антигипертензивных препаратов. Немедикаментозные методы заключаются в настоящей минимизации потребления поваренной соли. В отличие от предыдущего документа [15], одинаковым классом (I) доказательств обладают рекомендации по усилению терапии малыми дозами спиронолактона (A) (при непереносимости — амилорид и эплеренон), увеличение доз диуретиков (тиа-

зидной группы или петлевых-B), а также назначение альфа-блокатора доксазозина (B) или бета-блокатора бисопролола (B).

Инвазивное лечение

За последнее десятилетие лечение пациентов с применением аппаратных технологий (главным образом — симпатическая ренальная денервация) после появления и чрезвычайно быстрого роста популярности пережило декаданс, затем ренессанс, фактически вернувшись на стартовую отметку с проведенными sham-контролируемыми РКИ [25, 23]. В новом документе ESH/ESC описаны все перспективные методы гибридного лечения, которые находятся на стадии клинических испытаний [11]. Среди них — уже упоминавшаяся ренальная денервация, а также экспандер каротидного синуса, денервация каротидного тела, электрическая стимуляция дуги аорты, стимуляционные вмешательства на каротидном синусе и на срединном нерве и искусственная артериовенозная фистула. В новых рекомендациях однозначное мнение относительно лечения пациентов с использованием инвазивных вмешательств — их не рекомендуется применять до получения достаточного объема доказательств безопасности и эффективности, то есть за исключением случаев участия пациентов в РКИ.

Новые положения

Добавлены секции, касающиеся ведения пациентов с сопутствующими патологиями и особыми ситуациями: хронической обструктивной болезнью легких, ФП и другими нарушениями ритма, онкологическими заболеваниями, половой дисфункцией. Рекомендации дополнены разделами по пероральной антикоагулянтной терапии, антигипергликемической терапии, периоперативному ведению пациентов и по ведению пациентов с гипертензивными кризами, ОНМК, АГ при беременности, а также по лечению АГ в различных этнических группах. Коррективы подверглись главы по оценке риска, определению АГ-модифицируемых повреждений органов-мишеней. Особое внимание уделено более широкому применению СКАД и СМАД, новым целевым показателям АД, менее консервативному подходу к лечению пожилых пациентов и использованию фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в качестве исходной терапии у большинства пациентов при общем упрощении терапевтических алгоритмов, а также на методы повышения приверженности (в том числе с применением телемедицинских технологий) и интеграцию фармацевтов, среднего медицинского персонала в лечебный процесс.

Аспекты, требующие дальнейшего изучения

Нужно подчеркнуть, что количество пробелов (gaps) в доказательной базе превышает количество рекомендаций в соотношении 4:1 и составляет 26 положений. Среди основных моментов, которые требуют пристального внимания исследователей и решения: каковы дополнительные лечебные эффекты и влияние на исходы у рекомендованных терапевтических вмешательств при РАГ; каково влияние на исходы при лечении пациентов с высоким нормальным АД; какова роль терапии при особых формах АГ («белого халата» и маскированной); выбор оптимального метода измерения АД среди пациентов с ФП, обоснованы ли СКАД и СМАД в отношении предсказательной точности в дополнение к клинически измеренному АД, и если да, то какие основания такой практики контроля АД с позиций доказательной медицины (подкрепление исследованиями с «жесткими» конечными точками), а также как соотносятся в предсказательной точности клиническое и внеофисное АД в отношении исходов.

Заключение

Главные авторы (B. Williams, G. Mancía) и их коллеги подчеркивают глобальную эпидемиологическую проблему АГ, ожидаемое увеличение количества пациентов до 1,5 миллиардов к 2025 году, но на фоне этого вызова рекомендательные документы 2017–2018 годов выступают маяком будущих научных изысканий и знаком того, что наступает новая и активная эра изучения АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani HA et al. Comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224–2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8
2. Ettehad 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*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
3. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665–2712. doi:10.1016/S0140-6736(16)31134-5
4. Foy AJ, Mandrola JM. Heavy Heart: The economic burden of heart disease in the United States Now and in the future. *Prim Care*. 2018;45(1):17–24. doi:10.1016/j.pop.2017.11.002

5. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/health_financing/topics/resource-tracking/ghed-update/en/
6. [Электронный ресурс]. URL: https://www.minfin.ru/common/upload/library/2017/10/main/buklet_inet_130x300.pdf [In Russian]
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. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015;220:1–8.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
10. Whelton PK. The elusiveness of population-wide high blood pressure control. *Annu Rev Public Health*. 2015;36:109–130. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122949
11. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/>
12. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
13. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*. 2018;71(5):848–857. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479
14. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(5):557–576. doi:10.1016/j.cjca.2017.03.005
15. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151
16. 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
17. Choi HJ. Blood pressure variability and its management in hypertensive patients. *Korean J Fam Med*. 2012;33(6):330–335. doi:10.4082/kjfm.2012.33.6.330
18. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Br Med J*. 2016;352:i717. doi:10.1136/bmj.i717
19. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545–1553. doi:10.1016/S0140-6736(05)67573-3

20. Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE, Meredith PA, Liu L. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1685–1697. doi:10.1185/03007995.2012.729505

21. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK et al. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Association.* 2017;6:e006986. doi:10.1161/JAHA.117.006986

22. 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):1–96. doi:10.1177/2047487316653709

23. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(7):428–441. doi:10.1038/s41581-018-0006-6

24. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386 (10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3

25. Esler M. Renal denervation for treatment of drug-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(2):107–115. doi:10.1016/j.tcm.2014.09.014

Информация об авторах

Ионов Михаил Васильевич — аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных средств, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО;

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.

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 Centre, Junior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Head, Organizational and Methodological Department on Cardiology and Angiology, Senior Researcher, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of RAS, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Head, Translational Medicine Institute, ITMO University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.22

Оценка эффективности перевода с генерических блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на периндоприла аргинин у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы «ОТЛИЧИЕ»

Н. Н. Никулина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

Контактная информация:

Никулина Наталья Николаевна,
ФГБОУ ВО РязГМУ
Минздрава России,
ул. Высоковольная, д. 9,
г. Рязань, Россия, 390026.
E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
09.03.18 и принята к печати 14.05.18.

Резюме

С учетом широкого использования генерических препаратов в рутинной клинической практике и при этом — недостаточной частоты достижения целевого артериального давления (АД) была инициирована региональная программа «ОТЛИЧИЕ», целью которой стала оценка возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) при переводе с генерических периндоприла и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) на оригинальный периндоприл, с генерического индапамида — на оригинальный. **Материалы и методы.** В исследование включены 330 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), из них 47,3 % мужчин; средний возраст мужчин — $53,5 \pm 8,5$ года, женщин — $54,2 \pm 10,2$ года ($p > 0,05$); среднее систолическое АД — $149,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД — $96,4 \pm 4,9$ мм рт. ст.; достигнута 1-я степень АГ у 49,1 % пациентов, 2-я — у 41,2%; 3-я степень сохранялась у 9,7%. В 79,4 % случаев назначена монотерапия АГ. **Результаты.** После перевода с генерического периндоприла на оригинальный ($\pm$ перевода с генерического индапамида на оригинальный) в течение 4 недель других изменений АГТ не проводилось. За это время среднее систолическое АД снизилось до $139,1 \pm 5,1$ мм рт. ст., диастолическое АД — до $88,2 \pm 5,8$ мм рт. ст., что позволило добиться целевого АД у 37,0 % пациентов ($p < 0,01$). На визите «Месяц 1» с учетом наличия показаний частота комбинированной АГТ возросла до 76,4 %, на визите «Месяц 3» — до 88,2 %, превысив исходную в 4,3 раза ($p < 0,01$). На визите «Месяц 3» среднее систолическое АД составило 136,5 мм рт. ст., среднее диастолическое АД — 85,9 мм рт. ст., уровень целевого АД был достигнут в 53,9 % случаев ($p < 0,01$). На момент завершения исследования наиболее часто периндоприл комбинировался с диуретиком или антагонистом кальция. **Заключение.** Программа «ОТЛИЧИЕ» продемонстрировала эффективность перевода пациентов, не достигших целевых уровней АД, с генерических периндоприла и БРА на оригинальный периндоприл в сочетании,

при необходимости, с переводом с генерического индапамида на оригинальный. До настоящего времени комбинированная АГТ назначается недостаточно часто, что также является причиной ее недостаточной эффективности. Наиболее востребованными были комбинации периндоприла с диуретиком и антагонистом кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, периндоприла аргинин, индапамид, исследование «Отличие»

Для цитирования: Никулина Н. Н. Оценка эффективности перевода с генерических блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на периндоприла аргинин у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы «ОТЛИЧИЕ». Артериальная гипертензия. 2018;24(3):359–368. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-359-368

The effectiveness of the replacement of the generic blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system by perindopril arginine in patients with uncontrolled blood pressure: the results of the regional program “DIFFERENCE”

N. N. Nikulina

Ryazan State Medical University
named after Academician I. P. Pavlov,
Ryazan, Russia

Corresponding author:

Natalia N. Nikulina,
Ryazan State Medical University
named after Academician I. P. Pavlov,
9 Vysokovoltmaya street,
Ryazan, 390026 Russia.
E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

Received 9 March 2018;
accepted 14 May 2018.

Abstract

Taking into account the widespread use of generic drugs and insufficient rate of achieving the target blood pressure (BP), a regional program “DIFFERENCE” was initiated. The purpose of this study was to assess the chance of increasing the effectiveness of antihypertensive therapy (AHT) by replacing generic perindopril and receptor blockers to angiotensin II (BRA) by the original perindopril and generic indapamide by the original one. **Design and methods.** The study included 330 hypertensive patients (47,3 % males; the average age of men is $53,5 \pm 8,5$ years, women — $54,2 \pm 10,2$ years, $p > 0,05$). The mean systolic BP was $149,5 \pm 5,3$ mm Hg, average diastolic BP — $96,4 \pm 4,9$ mm Hg; 1st HTN degree was achieved in 49,1 % patients, 2nd — in 41,2 %; 3rd degree remained in 9,7%. Monotherapy of HTN was prescribed in 79,4 % patients. **Results.** After the transfer from the generic perindopril to the original drug ($\pm$ transfer from the generic indapamide to the original one) within 4 weeks no other changes of AHT were introduced. During these 4 weeks, the average systolic BP decreased to $139,1 \pm 5,1$ mm Hg, diastolic blood pressure declined to $88,2 \pm 5,8$ mm Hg, which allowed to achieve the target BP in 37,0 % patients ($p < 0,01$). On the Month 1 visit, taking into account indications, the frequency of combined AHT increased to 76,4 %, on the Month 3 visit — to 88,2 %, exceeding the original one by 4,3 times ($p < 0,01$). On the Month 3 visit the average systolic BP was 136,5 mm Hg, diastolic BP — 85,9 mm Hg, the target BP level was achieved in 53,9 % cases ($p < 0,01$). By the study completion, the most often combination included perindopril

with diuretic or calcium antagonist. **Conclusions.** The study “DIFFERENCE” demonstrated the effectiveness of the replacement of generic perindopril and BRA by the original perindopril combined, if necessary, with the replacement of generic indapamide by the original one in patients with uncontrolled HTN. To date, the combined AHT has not been assigned frequently enough, which is also the reason for the insufficient efficiency. The most common were the combinations of perindopril with diuretic or calcium antagonist.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, perindopril arginine, indapamide, the study “Difference”

For citation: Nikulina NN. The effectiveness of the replacement of generic blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system by perindopril arginine in patients with uncontrolled blood pressure: the results of the regional program “DIFFERENCE”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):359–368. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-359-368

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, частота которого в популяции большинства стран, включая Россию, составляет 25–40%, и одна из основных причин инвалидизации и смертности населения [1–3]. Так, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, частота АГ среди трудоспособного населения составляет 44% и варьирует в различных регионах России от 41,4 до 61,1% [4]. Несмотря на успехи доказательной кардиологии последних десятилетий, лечение АГ в рутинной клинической практике остается достаточно сложной задачей для терапевтов и кардиологов [5, 6]. Так, по данным эпидемиологического исследования МЕРИДИАН-РО (2012), достижения целевого артериального давления (АД) на фоне терапии удалось добиться лишь у 44,3% городского и 31,8% сельского населения с диагностированной АГ [7].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению АГ (2013), ни у одного из основных классов антигипертензивных препаратов в крупных исследованиях не было преимуществ в снижении АД и сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. Однако ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) остаются до настоящего времени лидерами по частоте назначения благодаря не только их способности снижать АД, но и дополнительным свойствам (повышение уровня брадикинина, влияние на вариабельность АД, выраженному органопротективному эффекту, что определяет обширный перечень клинических ситуаций, в которых выбор иАПФ предпочтителен) [1, 5, 7].

Среди большой группы иАПФ периндоприл относится к наиболее изученным препаратам; он используется в клинической практике уже 30 лет (с 1988 года) более чем в 180 странах мира [8]. Сердечно-сосудистые эффекты и отдаленная эффективность периндоприла изучались в наиболее крупных и значимых клинических исследованиях

PROGRESS, EUROPA, ASCOT-BPLA, PREAMI и других [9–12]. Основные показания к применению периндоприла: (1) АГ, (2) хроническая сердечная недостаточность (ХСН), (3) профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, (4) стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС [8].

Периндоприл относится к пролекарствам и метаболизируется до активного метаболита периндоприлата, обладающего высоким сродством к плазменному и тканевым ангиотензинпревращающим ферментам. Такие фармакологические свойства обеспечивают плавное и длительное развитие основного гемодинамического эффекта, позволяющего достигать высокой антигипертензивной эффективности у больных АГ и хорошей переносимости у пациентов с ХСН без развития тяжелой гипотензии [13]. Индикатором стабильного контроля АД в течение суток является индекс *T/P* (остаточный/пиковый эффект), который для периндоприла с учетом плацебо-эффекта для диастолического АД (ДАД) составляет 98–100% при максимальном развитии антигипертензивного эффекта через 6 часов после приема препарата [14].

Периндоприл обладает хорошим профилем переносимости. В крупном постмаркетинговом исследовании периндоприла у 47351 больных АГ в течение 1 года наблюдения общая частота побочных эффектов составила 14,3% с необходимостью отмены в 5% случаев [15]. Наиболее частыми побочными эффектами являются сухой кашель (у 11% женщин и 8% мужчин), характерный для класса иАПФ в целом, и расстройства функции желудочно-кишечного тракта (около 2%). По данным клинических исследований, частота развития сухого кашля на фоне длительной терапии периндоприлом не превышает 8–9% и становится причиной отмены препарата лишь в 3–4% случаев [8–14].

Одной из основных проблем кардиологии в настоящее время является клиническая эквивалентность оригинальных и воспроизведенных препаратов (генерических, дженериков), так как, с одной стороны, в ведущих клинических исследованиях изучались оригинальные препараты, а с другой стороны, в рутинной клинической практике более половины назначенных антигипертензивных препаратов относятся к дженерикам [8, 16].

Проблема клинической эквивалентности оригинального препарата и его генерических аналогов для периндоприла стоит особенно остро, так как разные торговые названия периндоприла подразумевают его разные соли, что может предопределять существенные фармакокинетические и, как следствие, фармакодинамические свойства препарата. Солификация позволяет создать конкретный препарат в форме пролекарства для повышения его биодоступности и устойчивости к различным физическим, химическим, биологическим факторам во время производства, транспортировки, хранения и вследствие этого обеспечивает высокую и стабильную терапевтическую эффективность в течение всего срока годности [8].

Ранее компания «Сервье» выпускала периндоприл в форме соли *tert*-бутиламин. В настоящее время этой же компанией выпускается новая лекарственная форма — периндоприла аргинин. Соль *tert*-бутиламин повышает устойчивость к высоким температурам, но не защищает от повышенной гигроскопичности; соль аргинин позволяет повысить стабильность периндоприла в условиях повышенной влажности [8, 17]. При этом срок хранения препарата в виде периндоприла *tert*-бутиламина даже в специальной упаковке не превышает 2 года, а срок хранения периндоприла аргинина увеличивается до 3 лет. Изменение химического состава препарата сопровождается изменением молекулярной массы (у аргининовой соли она на 25% больше) и дозировки (доза периндоприла аргинина 5 мг эквивалентна дозе периндоприла *tert*-бутиламина 4 мг — 3,39 и 3,34 мг свободного периндоприла соответственно) [8, 17]. В России периндоприла аргинин зарегистрирован под торговым названием «Престариум А» в дозах 5 и 10 мг. В генерических препаратах периндоприла используется еще один вариант соли — периндоприла эрбумин, что еще более усугубляет проблему клинической эквивалентности данных торговых форм периндоприла.

Таким образом, учитывая достаточно большой процент назначений генерических антигипертензивных препаратов в рутинной клинической практике и недостаточную частоту достижения целевого АД (по результатам предшествующих эпидемиологиче-

ских исследований), была инициирована региональная программа «ОТЛИЧИЕ», целью которой стала оценка возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) при переводе с генерических периндоприла и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) на оригинальный периндоприл (Престариум А), с генерического индапамида — на оригинальный (Арифон-ретард).

Материалы и методы

Программа «ОТЛИЧИЕ» — это проспективное, многоцентровое, открытое, несравнительное исследование. Одобрено этическим комитетом. В исследование включались лица 18 лет и старше, подписавшие до проведения каких-либо процедур исследования информированное согласие, с эссенциальной АГ (гипертонической болезнью) и принимающие моно- или комбинированную АГТ, в состав которой обязательно должен был входить генерический периндоприл или любой генерический БРА, и не достигших на фоне данной терапии целевого уровня систолического АД (САД) и/или ДАД. Течение АГ и АГТ должны были быть стабильными в течение 3 месяцев.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; наличие инфаркта миокарда или инсульта любой этиологии давностью менее 12 месяцев; тяжелые заболевания печени и/или почек (по оценке лечащего врача); сахарный диабет 1-го типа; декомпенсация сахарного диабета 2-го типа на момент включения в исследование; острая сердечная недостаточность на момент включения в исследование; ХСН III–IV функционального класса; нестабильная стенокардия на момент включения в исследование; стабильная стенокардия III–IV функционального класса; наличие в анамнезе данных за непереносимость иАПФ в целом и периндоприла в частности.

Продолжительность исследования составила 3 месяца. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/исключения; назначенный ранее генерический периндоприл или БРА заменялся на Престариум А в эквивалентной дозе; если ранее назначался генерический индапамид, он заменялся на Арифон-ретард 1,5 мг. Если пациенту ранее были назначены какие-либо иные группы антигипертензивных препаратов, режим их применения оставался без изменений.

Через 2 недели проводились контрольное измерение офисного АД и оценка переносимости проводимой терапии. Изменений АГТ на этом визите не проводилось.

На визитах «Месяц 1» и «Месяц 2» также повторно контролировалось офисное АД и оценива-

лась переносимость АГТ. При недостижении целевого АД проводилась интенсификация АГТ, как с увеличением дозы ранее назначенных препаратов (в том числе Престариума А), так и с добавлением других антигипертензивных препаратов (на этих визитах допускалась возможность отмены ранее назначенных препаратов). Кроме того, на визите «Месяц 1» проводилась оценка ССР (независимо от результатов предшествующей рутинной оценки лечащим врачом), и, в случае, если у пациента имел место высокий и очень высокий ССР, ему в обязательном порядке назначалась комбинированная АГТ, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) [1].

На заключительном визите — «Месяц 3» — оценивались итоговая эффективность (уровень САД и ДАД, процент достижения целевого АД) и безопасность проводимой АГТ.

Измерение АД на всех визитах проводилось в соответствии с методологией, описанной в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) [1]. Пациенты приходили на визит к врачу с 08:00 до 10:00; измерения АД проводили в кабинете врача по методу Короткова в положении

сия. В день визита пациент принимал антигипертензивные препараты сразу после измерения АД врачом. Целевым считалось АД менее 140/90 мм рт. ст., для лиц с сахарным диабетом 2-го типа — менее 140/85 мм рт. ст.

В исследование были включены 330 пациентов с диагностированной ранее гипертонической болезнью: из них 156 (47,3 %) мужчин; средний возраст мужчин $53,5 \pm 8,5$ года; средний возраст женщин $54,2 \pm 10,2$ года ($p > 0,05$). Среднее САД на момент включения составило $149,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., среднее ДАД — $96,4 \pm 4,9$ мм рт. ст. На фоне предшествующей АГТ была достигнута 1-я степень АГ у 162 пациентов (49,1 %), 2-я степень — у 136 пациентов (41,2 %); 3-я степень — у 32 пациентов (9,7 %). При этом 4 из 5 пациентов (79,4 %) на момент включения в исследование получали монотерапию АГ (рис. 1).

Согласно критериям включения, все пациенты должны были принимать генерический периндоприл или генерический БРА. В результате в анализируемой выборке на момент включения более 95,1 % пациентов принимали периндоприла эрбумин, на долю генерических БРА пришлось всего

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИПОЛ®

[illegible]

¹² Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по эксплуатации транзисторного усилителя мощности приемника.

АО «Спринг», 125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.spring.ru

Manuscript accepted for publication 27 June 2006

SERVIER

ПРЕСТИЛОЛ®

Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ

ПРЕСТИЛОЛ®
5 мг/5 мг

ПРЕСТИЛО
5 мг/10 мг

ПРЕСТИЛОЛ
10 мг/10 мг

1 таблетка в день

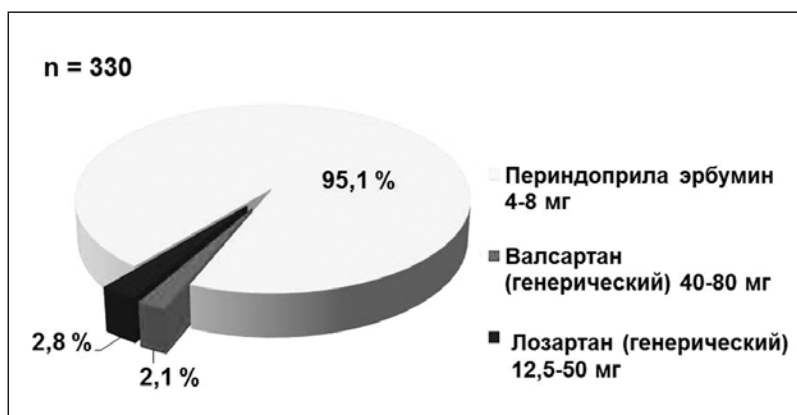
Артериальная гипертензия

Стабильная ише-
болезнь сердца.

Стабильная хроническая
сердечная недостаточность

Рисунок 1. Режимы антигипертензивной терапии в исследуемой выборке до начала программы «ОТЛИЧИЕ»

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Рисунок 2. Используемые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II на момент включения в программу «ОТЛИЧИЕ»

4,9% (рис. 2). В составе комбинированной терапии назначались индапамид 1,5–2,5 мг ($n = 39$; 57,4% от всех случаев комбинированной терапии), амлодипин 5–10 мг ($n = 22$; 32,4%), моксонидин ($n = 9$; 13,2%), спиронолактон ($n = 4$; 5,9%).

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. Проводился анализ вида распределения признаков. Распределение признака считалось нормальным, если для критерия Шапиро–Уилка уровень статистической значимости $p > 0,05$. Описание непрерывных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществлялось при помощи среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), представлено в виде $M \pm SD$. Для качественных признаков оценивались частоты и доли (в процентах). Для сравнения связанных групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовался t -критерий Стьюдента для связанных групп. Для качественных признаков

применяли критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование по протоколу программы «ОТЛИЧИЕ» полностью завершили 330 (100% включенных) человек. У двух пациентов наблюдалось нежелательное явление (сухой кашель), которое не стало причиной отмены назначенной АГТ и не помешало пациентам завершить исследование.

Изменение АГТ в течение первых 4 недель программы не проводилось — этот период был необходим для оценки эффективности перевода с периндоприла эрбумина или генерических БРА на периндоприла аргинин (Престариум А), с генерического индапамида (если он был назначен до включения) на оригинальный (Арифон-ретард). В результате к четвертой неделе наблюдения устойчивая тенденция к снижению АД: офисное САД снизилось до $139,1 \pm 5,1$ мм рт. ст., ДАД —

до $88,2 \pm 5,8$ мм рт. ст. (по сравнению с визитом включения на 10,4 и 8,2 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$) (рис. 3), что позволило добиться целевого АД у 37,0% пациентов ($p < 0,01$).

Здесь обращают на себя внимание 2 момента. Во-первых, в течение первых двух недель снижение АД было более мягким, чем за первый месяц в целом (притом, что на визите «Неделя 2» АГТ никаким образом не менялась), и прирост доли пациентов с целевым АД за первые 2 недели составил всего лишь 12,6% ($p < 0,01$), тогда как за 3-ю и 4-ю недели — 24,4%, достигнув 37,0% ($p < 0,01$). Данная закономерность свидетельствует о том, что важно не проводить преждевременно (в течение первых 1–2 недель) оценку эффективности/неэффективности АГТ в целом и оригинальных препаратов периндоприла $\pm$ индапамида в частности, так как на разворачивание полной картины антигипертензивного эффекта может потребоваться более двух недель. Об этом должны помнить лечащие врачи и быть предупреждены пациенты во избежание самовольной отмены препарата.

Во-вторых, за первые 4 недели появление и прирост доли пациентов с целевыми значениями АД (37,0%) произошли в основном за счет группы больных, которые на момент включения в исследование достигли 1-й степени АГ (эта группа с 49,1% на визите включения сократилась в 2,1 раза — до 23,4% на визите «Месяц 1», $p < 0,01$), тогда как доля лиц со 2–3-й степенью АГ за первые 4 недели терапии снизилась не столь существенно (с 50,9 до 39,6%, $p < 0,05$). Эту закономерность можно объяснить недостаточной частотой назначения комбинированной терапии при наличии показаний к ней (на визите включения — всего 20,6% при частоте выявления 2–3-й степени АГ 50,9%; доля комбинированной терапии сохранялась до 4-й недели исследования согласно протоколу исследования) и недостаточной эффективностью назначенной терапии в более тяжелой категории пациентов.

На визите «Месяц 1» проводилась оценка ССР на основании клинических рекомендаций по АГ Европейского общества кардиологов [1] и по результатам этой оценки с учетом уровня АД при наличии показаний в обязательном порядке назначалась комбинированная терапия. При отсутствии строгих показаний к комбинированной терапии она могла быть назначена на визитах «Месяц 1» и «Месяц 2» по решению лечащего врача при недостижении целевого АД и хорошей переносимости АГТ.

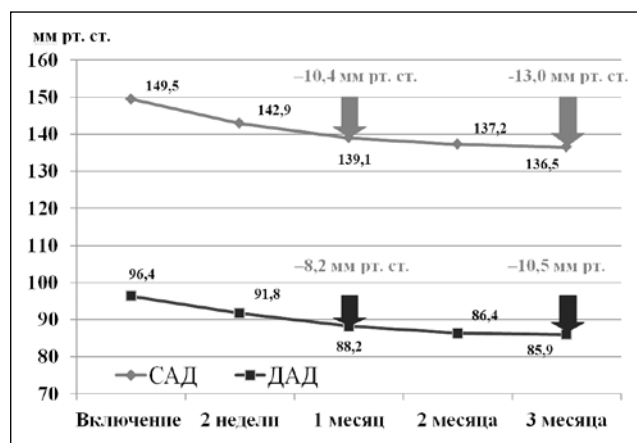
В результате у 258 пациентов (78,2%) на визите «Месяц 1» ССР был оценен как высокий и очень высокий, у остальных — как умеренный. Лиц с низким ССР в данной выборке не было. По этой при-

чине, а также с учетом имеющейся уже на момент включения у ряда пациентов с умеренным ССР комбинированной АГТ на визите «Месяц 1» частота комбинированной АГТ составила 76,4% ($n = 282$), а к заключительному визиту («Месяц 3») возросла до 88,2% ($n = 291$), превысив исходную частоту в 4,3 раза ($p < 0,01$).

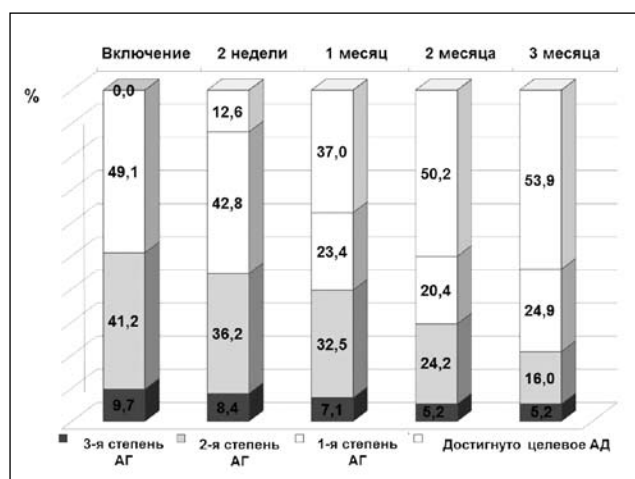
На визите «Месяц 3» режим комбинированной АГТ был двух-, трех- или четырехкомпонентным. При этом в ее состав, кроме периндоприла аргинина, наиболее часто входили оригинальный индапамид (55,8%) и амлодипин (38,5%). Начиная с визита «Месяц 1», выбор компонентов АГТ производился на усмотрение врача с учетом поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний. Одновременно с учетом переносимости проводилось титрование доз антигипертензивных препаратов до эффективных/максимальных/максимально переносимых.

В результате тактика перевода пациентов на комбинированную терапию и контролируемая эскалация дозы назначенных препаратов, используемая с 4-й по 12-ю недели, также продемонстрировали эффективность, позволив снизить за этот период среднее САД с $139,1 \pm 5,1$ до $136,5 \pm 4,8$ мм рт. ст. (на 2,6 мм рт. ст., $p > 0,05$) (рис. 3), а ДАД — с 88,2 до 85,9 мм рт. ст. (на 2,3 мм рт. ст., $p > 0,05$). Даже такое, казалось бы, небольшое снижение АД привело к увеличению доли пациентов с целевым уровнем АД с 37,0 до 53,9% ($p < 0,01$) (рис. 4). Итоговое снижение за весь период исследования САД составило 13,0 мм рт. ст., ДАД — 10,5 мм рт. ст. Однако данное снижение оказалось статистически незначимо ($p > 0,05$), что можно объяснить высокой вариабельностью АД в исследуемой выборке при небольшой статистической мощности наблюдения. Однако эта закономерность оценена авторами как клинически значимая, так как отражает ситуацию в рутинной клинической практике, демонстрирует даже в условиях небольшой статистической мощности устойчивую тенденцию к снижению АД и, кроме того, эта динамика АД привела к статистически значимому ($p < 0,01$) изменению степени тяжести АГ.

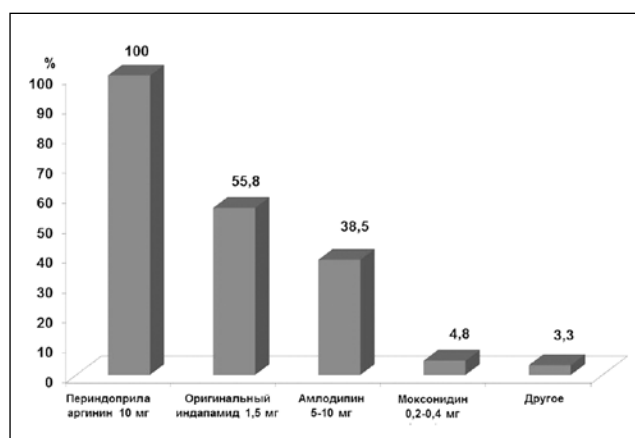
Среди пациентов, не достигших на визите «Месяц 3» целевого АД ($n = 152$), у 17 человек с 3-й степенью АГ на момент заключительного визита (5,2% от всех включенных пациентов и 11,2% от пациентов, не достигших целевого уровня АД) имели место критерии резистентной АГ согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов: недостижение целевого АД на фоне необходимых мер по изменению образа жизни и,

Рисунок 3. Динамика среднего офисного артериального давления в программе «ОТЛИЧИЕ»

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 4. Динамика доли пациентов с разной степенью артериальной гипертензии за период программы «ОТЛИЧИЕ»

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; для изменения структуры выборки по степени артериальной гипертензии на визитах «Неделя 2» — «Месяц 3» по сравнению с визитом включения $p < 0,01$.

Рисунок 5. Состав антигипертензивной терапии на заключительном («Месяц 3») визите программы «ОТЛИЧИЕ»

как минимум, трехкомпонентной АГТ в максимальных дозах, в обязательном порядке включающей диуретик [1], — что требует диагностического поиска причин резистентности АГ, в том числе выявление/исключение симптоматической АГ. Также критерии резистентной АГ наблюдались у 11 пациентов (3,3 % и 7,2 % соответственно) с достигнутой АГ 1–2-й степени.

У остальных 124 пациентов с достигнутой 1-й и 2-й степенью АГ (37,6 % от всей выборки и 81,6 % среди пациентов с недостигнутым целевым АД) более активная АГТ в отведенный период в 3 месяца была невозможна из-за субъективно плохой переносимости более низких значений АД (у 41 пациента на момент включения в исследование на фоне проводимой терапии отмечена изолированная систолическая АГ, а у 54 пациентов — изолированная диастолическая АГ). В дальнейшем у этой группы пациентов планируется продолжить постепенное снижение АД с учетом субъективной переносимости и клинической безопасности. В результате у этих 124 пациентов АГТ за отведенные 3 месяца исследования также оценена как эффективная.

У двух пациентов (0,6 %), переведенных с генерических сартанов на оригинальный периндоприл (периндоприла аргинин), возникли жалобы на сухой кашель. При этом он не снижал качество жизни пациентов, характеризовался незначительной выраженностью (пациенты описывали кашель как «поперхивание»). С учетом эффективности терапии и незначительной выраженности данного нежелательного явления по совместному решению лечащего врача и пациента было продолжено лечение оригинальным периндоприлом, пациенты полностью выполнили все процедуры по протоколу исследования. Перевод с генерического на оригинальный периндоприл не сопровождался появлением нежелательных явлений ни у одного пациента (рис. 5).

Обсуждение

В программу «ОТЛИЧИЕ» были включены изначально достаточно сложные пациенты — уже имеющие опыт лечения АГ. При этом действующие вещества назначенных ранее антигипертензивных препаратов в полной мере соответствовали актуальным клиническим рекомендациям. Однако, несмотря на это, АГТ была недостаточно эффективной, так как не достигался целевой уровень АД и сохранялся повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Основными причинами клинического значимого повышения эффективности АГТ в данном исследовании можно считать следующие:

1) Перевод препаратов 1-го и 2-го выбора — периндоприла и индапамида — с генерических на оригинальные. Эффективность данной тактики была доказана в первые 4 недели исследования.

2) Оценка ССР и показаний к комбинированной АГТ привела к увеличению частоты назначения комбинированной терапии по сравнению с исходной более чем в 4 раза. Эффективность данной тактики была доказана с 4-й по 12-ю недели исследования.

3) Безопасная контролируемая эскалация дозы антигипертензивных препаратов с учетом индивидуальной переносимости до необходимой или максимально переносимой.

Результаты использования в течение трех месяцев описанной выше схемы АГТ позволили оценить ее как эффективную у 302 пациентов (91,5%), как безопасную — у 330 (100%). Тем не менее приходится признать, что у 8,5% включенных в исследование пациентов, изначально достаточно сложных с учетом имеющегося анамнеза неэффективной АГТ, имели место критерии резистентной АГ, что потребовало у данных пациентов дообследования с целью исключения симптоматической АГ.

Выводы

Результаты программы «ОТЛИЧИЕ» продемонстрировали эффективность перевода пациентов, не достигших целевых уровней АД, с генерических периндоприла и блокаторов рецепторов к ангиотензину II на оригинальный периндоприл (Престариум А) в сочетании, при необходимости, с переводом с генерического индапамида на оригинальный (Арифон-ретард). В полной мере эффект от назначения оригинального периндоприла ± оригинального индапамида можно было наблюдать только к четвертой неделе терапии. Это еще раз подчеркивает, что важно избегать преждевременной оценки эффективности антигипертензивной терапии.

Также проведенный анализ показал, что до настоящего времени комбинированная терапия назначается недостаточно часто, что также является причиной неэффективности / недостаточной эффективности антигипертензивной терапии. С учетом индивидуальной клинической ситуации наиболее востребованными в программе «ОТЛИЧИЕ» были комбинации оригинального периндоприла с диуретиком (оригинальным индапамидом) и антагонистом кальция (амлодипином).

Эффективность и безопасность иАПФ и индапамида подтверждена целым рядом рандомизированных клинических исследований, которые проводились с использованием оригинальных препаратов. Именно поэтому назначение оригинальных

препаратов (периндоприла аргинин, ретардной формы оригинального индапамида) гарантирует максимально возможную эффективность лечения АГ и достижение целевого АД, что еще раз было продемонстрировано в программе «ОТЛИЧИЕ» — на примере пациентов, встречающихся в рутинной клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке компании «Лаборатория Сервье», Франция. / The paper is supported by the company “Servier Laboratories”, France.

Список литературы / References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm 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):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/eh151
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adult [Internet]. ACC; 2017 [cited 2018 Feb 19]. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/11/10/HYP.0000000000000066>. doi:https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066
3. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический Вестник*. 2015;1:3–30. [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical Guidelines. *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Journal*. 2015;1:3–30. In Russian].
4. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Де-ев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4): 4–14. [Boytsov SA, Balanova UA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Galaganova TM et al. Hypertension among persons 25–64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of JeSSE research. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
5. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):4–15. [Luk'janov MM, Bojcov SA, Jakushin SS, Marcevic SJu, Vorob'ev AN, Zagrebel'nyj AV et al. Combined cardiovascular disease and antihypertensive treatment in hypertensive patients in outpatient practice (according to the register REKVAZA). *Ratsional'naja Farmakoterapija v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):4–15. In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-4-15
6. Правкина Е. А., Никулина Н. Н., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Качество обследования пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Клиниче-

ская медицина. 2015;93(9):36–42. [Pravkina EA, Nikulina NN, Luk'yanov MM, Martsevich SYu, Vorobev AN, Zagrebelny AV et al. The quality of examination of patients with arterial hypertension at outpatient clinics. *Klinicheskaja Medicina = Clinical Medicine*. 2015;93(9):36–42. In Russian].

7. Якушин С. С., Филиппов Е. В. Распространенность и особенности ведения больных артериальной гипертензией с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Медицинский совет. 2013;9:65–9. [Yakushin SS, Filippov EV. Prevalence and peculiarities of management of patients with arterial hypertension with different risk of cardiovascular complications (according to the study MERIDIAN-RO). *Medicinskij Sovet = Medical Council*. 2013;9:65–9. In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-65-69

8. Леонова М. В. Периндоприл аргинин: новая лекарственная форма хорошо известного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Кардиология. 2008;10:65–70. [Leonova MV. Perindopril arginine: a new drug form of the well-known angiotensin converting enzyme inhibitor. *Kardiologiya*. 2008;10:65–70. In Russian].

9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. doi:10.1371/journal.pone.0049985

10. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPE study). *Lancet*. 2003;362 (9386):782–8. doi:10.1016/S01406736(03)142869

11. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736 (05)67185-1

12. The PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. Results of the Randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*. 2006;166(6):659–66.

13. Louis WJ, Workman BS, Conway EL, Worland P, Rowley K, Drummer O et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(3):505–11.

14. Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group. *Can J Cardiol*. 1996;12(11):1191–6.

15. Speirs C, Wagniat F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47351 hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(1):63–70.

16. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Быков А. В., Бекетов А. С. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). Качественная клиническая практика. 2004;1:17–27. [Belousov YB, Leonova MV, Belousov DYU, Bykov AV, Beketov AS. Results of pharmacoepidemiological study of patients with arterial hypertension in Russia (PIFAGOR II). *Kachestvennaja Klinicheskaja Praktika = Good Clinical Practice*. 2004;1:17–27. In Russian].

17. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(5):953–60. doi:10.1185/030079907X182158

Информация об авторе

Никулина Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information

Natalia N. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-008.9:616.61

Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска

С. В. Недогода¹, Е. В. Чумачек¹, В. В. Цома¹,
А. С. Саласюк¹, В. О. Смирнова¹, В. Ю. Хрипаева¹,
Р. В. Палашкин¹, Е. А. Попова¹

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

Контактная информация:

Недогода Сергей Владимирович,
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
ул. Циолковского, 1, Волгоград,
Россия, 400001
Тел.: +7(8442)974251.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
19.02.18 и принята к печати 28.04.18.

Резюме

Поражение почек при метаболическом синдроме является характерным изменением, а микроальбуминурия выступает в качестве одного из диагностических критериев метаболического синдрома. При метаболическом синдроме резко возрастают риск развития хронической болезни почек и ее тяжесть, при этом отмечается прямая зависимость с количеством симптомов метаболического синдрома. Получены данные о наличии взаимосвязи между хронической болезнью почек и всеми компонентами метаболического синдрома, включая ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию. В настоящей статье рассматриваются вопросы медикаментозной нефропротекции у больных с метаболическим синдромом, включая пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Обсуждаются возможности применения с этой целью фиксированной комбинации периндоприла аргинин + индапамид. На основании данных доказательной медицины четко обозначены преимущества данной комбинации: благоприятное влияние на адипокины, уровень неинфекционного воспаления, эластичность крупных сосудов, что делает ее единственной эффективной на всех этапах кардиоренального континуума у пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек и подтверждается положительным влиянием на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, периндоприл, индапамид, ожирение, адипокины, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):369–377. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-369-377

Metabolic syndrome and kidney: nephroprotection and reduction of cardiovascular risk

S. V. Nedogoda¹, E. V. Chumachek¹, V. V. Tsoma¹,
A. S. Salasyuk¹, V. O. Smirnova¹, V. J. Hripaeva¹,
R. V. Palashkin¹, E. A. Popova¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd,
Russian Federation

Corresponding author:

Sergey V. Nedogoda, Volgograd State
Medical University, 1 Tsolkovsky street,
Volgograd, Russia, 400001,
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Received 19 February 2018;
accepted 28 April 2018.

Abstract

Metabolic syndrome is associated with the kidney damage, and microalbuminuria is listed as one of the key diagnostic criteria of metabolic syndrome. In metabolic syndrome the risk of chronic kidney diseases is significantly increased. Moreover, kidney damage is also more severe in metabolic syndrome than in patients without metabolic disorders, and the severity of kidney damage is directly related to the number of the components of metabolic syndrome. Chronic kidney disease is shown to be associated with all the components of metabolic syndrome, including obesity, insulin resistance, hypertension. This article discusses the issues of drug nephroprotection in patients with metabolic syndrome (MS), including patients with uncontrolled arterial hypertension, in particular, the effectiveness of a fixed combination of perindopril arginine + indapamide. The available evidence clearly shows the advantages of this combination: favorable effect on adipokines, the level of noninfectious inflammation, vascular stiffness, which makes it unique and useful at all stages of the renal continuum in patients with MS and chronic kidney disease. This is confirmed by the reduction of the risk of cardiovascular and kidney complications.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, perindopril, indapamide, obesity, adipokines, chronic kidney disease

For citation: Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, Salasyuk AS, Smirnova VO, Hripaeva VJ, Palashkin RV, Popova EA. Metabolic syndrome and kidney: nephroprotection and reduction of cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):369–377. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-369-377

Введение

Поражение почек при метаболическом синдроме (МС) практически сразу оказалось в эпицентре кластера патологических изменений, характерных для данного состояния. Уже в одном из первых определений МС в качестве диагностического критерия фигурировала микроальбуминурия [1]. Показано, что при МС риск развития хронической болезни почек (ХБП) и ее тяжесть увеличиваются более чем в 2,5 раза и прямо пропорциональны количеству симптомов МС (от 2,2 раза при одном симптоме до 5,9 раза при 5 симптомах) [2–4]. Уже

при наличии 3 симптомов риск наличия ХБП составляет 75% [5].

Взаимосвязь между инсулинорезистентностью (ИР) и ХБП была выявлена достаточно давно [6–8]. Схожая взаимосвязь имела место между наличием МС и повышенным риском ХБП [9] и протеинурией [10]. Позднее было показано, что у лиц с ХБП прогрессивно повышается уровень инсулина плазмы, С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c) и индекса НОМА-IR [11]. В дальнейшем связь между ухудшением функции почек и прогрессированием ИР нашла еще больше подтверждений [12–14].

Результаты клинических исследований о связи поражения почек с метаболическими нарушениями

Количество исследований о влиянии сочетания МС и ХБП на клинические исходы весьма ограничено. В крупном международном исследовании было показано, что такое сочетание повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, внезапная смерть, стенокардия, инсульт) в 5,56 (95 % доверительный интервал 3,72–8,12) [15]. Схожие результаты были получены в ряде других исследований [16, 17], в том числе с использованием регистров [18]. При этом было показано, что чем меньше ИР, тем лучше выживаемость пациентов и ниже общая смертность [19], что, возможно, обусловлено лучшей эластичностью артерий [20].

В таблице 1 представлены основные патогенетические механизмы поражения почек при МС.

В последние годы стала активно исследоваться взаимосвязь между адипокинами и ХБП при МС, что вполне логично, учитывая их ключевую роль в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний [21–24].

Оказалось, что даже при отсутствии ожирения уровень лептина повышен в зависимости от стадии при ХБП в 4–7,5 раза [25–27], при этом повышение уровня резистина ассоциировано со снижением индекса гломерулярной фильтрации и усилением альбуминурии [28, 29], а висфатина — с протеинурией и маркерами воспаления [30]. Снижение же уровня адипонектина считается независимым предиктором ухудшения функции почек на начальных стадиях ХБП [31, 32].

Роль адипокинов в генезе поражения почек при ХБП представлена в таблице 2.

Таким образом, наряду с главной целью при нефропротекции — достижением целевого артериального давления (АД), антигипертензивная терапия должна благоприятно влиять на адипокины, являющиеся ключевым фактором патогенеза ХБП при МС. В настоящее время представляется важным изучение влияния антигипертензивных препаратов на функцию почек (табл. 3) и адипокины (табл. 4) [33].

Анализ совокупности фармакодинамических эффектов указывает на то, что назначение комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел®, «Лаборатория Сервье», Франция) является оптимальной стратегией нефропротекции при МС потому, что она обеспечивает большую антигипертензивную активность [34–36], ангиопротекцию [37–42], оказывает положительное влияние на инсулинорезистентность и воспаление по сравнению с тиазидсодержащей комбинацией.

Каждый из ее компонентов оказывает положительное влияние на адипокины и снижает низкоинтенсивное неинфекционное воспаление [42–45]. Кроме этого, в этих работах было отмечено положительное влияние компонентов Нолипрела на уровень мочевой кислоты и креатинина, а также эластичность крупных сосудов.

Наиболее показательны результаты исследования [44], в котором пациентов с МС на предшествующей комбинированной антигипертензивной терапии с использованием комбинации лозартан 100 мг + гидрохлоротиазид (ГХТЗ) 12,5 мг продолжительностью не менее 3 месяцев переводили на комбинацию периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, «Лаборатория Сервье», Франция). После перевода на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин + индапамид в группах пациентов, не достигших и достигших целевого АД на фоне терапии лозартан + ГХТЗ, наблюдалось снижение скорости распространения пульсовой волны на 15,2 % ($p < 0,01$) и 2,2 %, индекса аугментации на 10,7 % ($p < 0,01$) и 9,4 % ($p < 0,01$), центрального систолического артериального давления на 10,9 % ($p < 0,01$) и 2,1 %, центрального пульсового артериального давления на 25,1 % ($p < 0,01$) и 2,1 %, что сочеталось с уменьшением сосудистого возраста на 8,7 % ($p < 0,01$) и 6 % ($p < 0,01$) соответственно (табл. 5). Перевод пациентов на фиксированную комбинацию периндоприл + индапамид (вне зависимости от достижения целевого уровня АД на предшествующей терапии лозартан + ГХТЗ) приводил к значимому улучшению адипокинового статуса и подавлению неинфекционного воспаления. Снижение уровня лептина составило 10 % ($p < 0,01$) и 14,4 % ($p < 0,01$), высокочувствительного С-реактивного белка — 17,7 % ($p < 0,01$) и 11 % ($p < 0,01$), а повышение уровня адипонектина — 6,7 % ($p < 0,01$) и 9,9 % ($p < 0,01$) соответственно в группах, достигших и не достигших целевого АД на исходной терапии (табл. 6). В обеих группах (достигших и не достигших целевого АД на исходной терапии) перевод на фиксированную комбинацию периндоприл + индапамид сопровождался улучшением показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак на 5,9 % ($p < 0,01$) и 4,9 % ($p < 0,01$), инсулинемии на 5 % ($p < 0,01$) и 6 % ($p < 0,01$), HOMA-IR на 10 % ($p < 0,01$) и 10,3 % ($p < 0,01$) (табл. 7).

Сегодня серьезная доказательная база по нефропротекции существует лишь в отношении комбинации периндоприл + индапамид (исследования ADVANCE и PREMIER) [45]. При этом необходимо подчеркнуть, что эта комбинация является единственной эффективной на всех этапах кар-

Таблица 1

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Фактор	Механизм
Адипонектин	Уменьшение тубулярного воспаления
Артериальная гипертензия	Повышение внутригломерулярного давления с ухудшением клубочковой фильтрации и увеличением фильтрации белка (микроальбуминурия и протеинурия)
Висфатин	Провоспалительный эффект: повышение образования фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-1β)
Дислипидемия	Атеросклероз почечных артерий
Избыточное образование жировой ткани	Ухудшение гемодинамики (повышение массы почек, увеличение гломерулярной планарной поверхности и эффективного плазмотока, снижение скорости клубочковой фильтрации, мезангиальное расширение, повреждение подоцитов, развитие фокального сегментарного гломерулосклероза)
Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1)	Протромботический статус
Инсулинорезистентность (ИР) и гипергликемия	Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы Уменьшение продукции оксида азота и оксидативный стресс [21] Воспаление (гиперпродукция трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и повышенное образование инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в сосудах гладкомышечных клетках [22–24] Фиброз (IGF-1 снижает активность матриксной металлопротеиназы-2 и способствует экспансии внеклеточного матрикса и развитию ренального фиброза)
Лептин	Задержка натрия, гиперактивация симпатoadреналовой системы, повышенное образование коллагена и TGF-β1, приводящие к утолщению базальной мембраны и гломерулосклерозу
Резистин	Провоспалительный эффект (повышение образования TNF-α, ИЛ-6, липопротеинассоциированной фосфолипазы A2), повышение образования эндотелина 1, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) и усиление инфильтрации гладкомышечных клеток
Фактор некроза опухоли α (TNF-α)	Усиление инсулинорезистентности и продукции активных форм кислорода, приводящие к усугублению почечной эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурии, мезангиальной экспансии и фиброзу [25]

Таблица 2

РОЛЬ АДИПОКИНОВ В ГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Адипокин	Гломерулы	Проксимальный каналец	Результат
↑лептин	Гипертрофия мезангиальных клеток, утолщение базальной мембраны	Ухудшение метаболической активности, уменьшение содержания белка в клетках	Альбуминурия, гломерулярный склероз, активация апоптоза
↑резистин	Неизвестно	Неизвестно	Снижение гломерулярной фильтрации, воспаление в канальцах
↑висфатин	Оксидативный стресс	Неизвестно	Ухудшение гломерулярной фильтрации
↓адипонектин	Слияние подоцитов	Снижение аденозинмонофосфат(АМФ)-активируемой протеинкиназы	Альбуминурия, снижение гломерулярной фильтрации, воспаление в канальцах

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

	рСКФ	ЭПК	ПК	СПС	ВКД	Экскреция альбумина
Диуретики (кроме индапамида)	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Индапамид	↑	↑	↑→	↓	↓	↓
Бета-адреноблокаторы	→↓	→↓	→↓	↑→	?	?
Альфа-адреноблокаторы	↑→	↑→	→↑	↓	?	?
Антагонисты кальция	↑	↑	↑→	↓	→↓	→↓
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	↓	↑	↑→	↓	↓	↓
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	↓	↑	↑→	↓	↓	↓

Примечание: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЭПК — эффективный почечный кровоток; ПК — почечный кровоток; СПС — сопротивление почечных сосудов; ВКД — внутриклубочковое давление; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ↑→ — отсутствие эффекта; ? — нет данных.

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВНЫЕ ГОРМОНЫ ОЖИРЕНИЯ [38]

	ИР	Лептин	Адипонектин	Резистин
Диуретики (кроме индапамида)	↑	↑	↓	↑
Индапамид	↓	↓	↑	↓→
Бета-адреноблокаторы	Метопролол↑ Атенолол↑ Небиволол↓	Карведилол↓	Карведилол↑ Небиволол↑	↑ Небиволол↓
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	↑→ Периндоприл↓ Рамиприл↓	Эналаприл↑→ Периндоприл↓ Рамиприл↓	↑→ Периндоприл↑ Рамиприл↑	Эналаприл↑→ Рамиприл↓→
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	↓→ Телмисартан↓	↓→ Телмисартан↓	↑→ Телмисартан↑	↓ →
Антагонисты кальция	Верапамил↓ ↓→	Амлодипин↓ ↓→	Верапамил↑ ↑→	Верапамил↓ Амлодипин↓
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Моксонидин↓	Моксонидин↓	Моксонидин↑	Моксонидин↓
Альфа-адреноблокаторы	↓	↓→	↑→	↓→

Примечание: ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ↑→ — отсутствие эффекта.

Таблица 5

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДОВ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ + ИНДАПАМИД

Показатель	Исходная терапия лозартан + ГХТЗ, АД > 140/90 мм рт. ст.			Исходная терапия лозартан + ГХТЗ с целевым АД < 140/90 мм рт. ст.		
	исходно	12 недель	Δ%	исходно	12 недель	Δ%
СРПВ КФ, м/с	10,6 ± 2,6	9,0 ± 2,2	-15,2*	9,3 ± 2,8	9,1 ± 2,8	-2,2
Центральное САД, мм рт. ст.	148,8 ± 20,7	132,6 ± 13,6	-10,9*	133,0 ± 12,0	130,2 ± 10,2	-2,1
Центральное ПАД, мм рт. ст.	57,0 ± 17,7	42,4 ± 10,0	-25,6*	47,4 ± 8,7	46,4 ± 8,7	-2,1
ИА, %	29,5 ± 6,7	26,3 ± 6,0	-10,7*	18,7 ± 9,1	16,9 ± 8,1	-9,4*
Сосудистый возраст, годы	64,3 ± 8,4	58,7 ± 8,6	-8,7*	54,9 ± 10,3	51,6 ± 8,6	-6,0*

Примечание: ГХТЗ — гидрохлоротиазид; АД — артериальное давление; СРПВ КФ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке; САД — систолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ИА — индекс аугментации; * — статистически значимые различия.

Таблица 6

**ДИНАМИКА АДИПОКИНОВОГО СТАТУСА ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ
ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ + ИНДАПАМИД**

Показатель	Исходная терапия лозартан + ГХТЗ, АД > 140/90 мм рт. ст.			Исходная терапия лозартан + ГХТЗ с целевым АД < 140/90 мм рт. ст.		
	исходно	12 недель	Δ%	исходно	12 недель	Δ%
Лептин, нг/мл	40,6 ± 16,9	36,5 ± 7,5	-10,0*	44,5 ± 20,0	38,1 ± 12,3	-14,4*
Адипонектин, мкг/мл	8,5 ± 4,1	9,1 ± 3,6	6,7*	7,0 ± 2,8	7,7 ± 2,7	9,9*
вчСРБ, мг/л	5,2 ± 3,3	4,3 ± 3,6	-17,7*	4,9 ± 1,80	4,36 ± 2,75	-11,0*

Примечание: ГХТЗ — гидрохлоротиазид; АД — артериальное давление; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; * — статистически значимые различия.

Таблица 7

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА
НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ + ИНДАПАМИД**

Показатель	Исходная терапия лозартан + ГХТЗ, АД > 140/90 мм рт. ст.			Исходная терапия лозартан + ГХТЗ с целевым АД < 140/90 мм рт. ст.		
	исходно	12 недель	Δ%	исходно	12 недель	Δ%
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,1 ± 0,9	5,7 ± 1,0	-5,9*	5,4 ± 0,7	5,2 ± 0,7	-4,9*
HbA1c, %	5,8 ± 0,5	5,7 ± 0,5	-1,9	5,7 ± 0,5	5,5 ± 0,4	-3,7
Инсулин, мкЕд/мл	11,0 ± 5,3	10,5 ± 4,4	-5,0*	12,4 ± 4,0	11,7 ± 4,9	-6,0*
НОМА-IR	3,0 ± 1,6	2,7 ± 1,4	-10,0*	3,2 ± 1,2	2,9 ± 1,4	-10,3*

Примечание: ГХТЗ — гидрохлоротиазид; АД — артериальное давление; HbA1c — гликированный гемоглобин; * — статистически значимые различия.

диоренального континуума. Это объясняется тем, что она практически полностью устраняет дисбаланс между повышением афферентного и эфферентного давления в почке при артериальной гипертензии и ИР.

Благодаря исследованию ADVANCE применение при сахарном диабете (СД) 2-го типа фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом стало единственным доказанным вариантом лечения, который не только оказывает нефропротективное действие, но и снижает смертность при этой патологии.

Лечение Нолипрелом уменьшило среди больных СД 2-го типа риск смерти от всех причин на 14%, а сердечно-сосудистой смерти — на 18%. В группе лечения комбинацией периндоприл + индапамид риск развития коронарных осложнений снизился на 14%, а почечных осложнений — на 21%. Терапия комбинацией периндоприл + индапамид обеспечивала нефропротекцию у всех больных СД 2-го типа, даже у пациентов с исходным АД менее 120/70 мм рт. ст.

В 2010 году были представлены новые данные по оценке влияния комбинации периндо-

прил + индапамид на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных СД 2-го типа и ХБП. Из 10 640 пациентов, включенных в ADVANCE, у 6125 не было нарушений ренальной функции, у 2482 нарушения ренальной функции соответствовали ХБП I–II стадии и у 2033 — III стадии ХБП. Польза от присоединения Нолипрела к лечению больных СД 2-го типа в виде снижения риска сердечно-сосудистых, почечных осложнений и смертности отмечена у всех пациентов независимо от исходного состояния почечной функции.

Дальнейший анализ результатов исследования ADVANCE выявил ряд интересных тенденций. Через 3 месяца лечения практически все пациенты перешли с комбинации периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг на комбинацию периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг, а к концу периода наблюдения к этой терапии у 74% больных были добавлены другие антигипертензивные препараты (β-адреноблокаторы — 31%, антагонисты кальция — 32%, антагонисты рецепторов ангиотензина II — 10%, другие антигипертензивные средства — 27%). То есть большинство пациентов либо

получали «тройную» терапию, либо доза периндоприла была «двойной».

Несколько позже появились результаты исследований PICXEL (Perindopril/Indapamide in a Double-blind Controlled Study Versus Enalapril in Left Ventricular Hypertrophy), которые показали необходимость использования комбинации периндоприл + индапамид в максимальной терапевтической дозе. В исследование были включены 679 пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка. Терапией исследования была фиксированная комбинация периндоприл + индапамид (с титрацией дозы от 2/0,625 до 8/2,5 мг для достижения целевого АД менее 140/90 мм рт. ст.). Терапией сравнения был выбран эналаприл (титрация дозы от 10 до 20 мг/сут). Через 52 недели исследования только 29% пациентов принимали фиксированную комбинацию периндоприл/индапамид в дозе 2/0,625 мг, остальным 71% для достижения целевого АД потребовалась максимальная доза 8/2,5 мг [46].

Таким образом, исходя из совокупности влияния периндоприла и индапамида на ключевые звенья патогенеза как самого МС, так и ХБП при нем, комбинация этих двух препаратов является одной из комбинаций выбора при данном сочетании заболеваний.

Заключение

По совокупности влияния на ИР, адипокины, показатели гемодинамики и функции почек, доказательной базе с учетом снижения сердечно-сосудистой смертности комбинация периндоприла и индапамида является одной из оптимальных при ХБП и МС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке компании «Лаборатория Сервье», Франция. / The paper is supported by the company "Servier Laboratories", France.

Список литературы / References

1. World Health Organization, Report of a WHO consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999.
2. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):167–74.
3. Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1100–6.
4. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese

ГАРМОНИЯ
артериального
давления

Нолипрел® А
Би-форте
Индалпамид + периндоприл

[illegible]

population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):383–391.

5. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2134–2140.

6. Maggio A, Wacker J, Montecucco F, Galan K, Pelli G, Mach F et al. Serum resistin and inflammatory and endothelial activation markers in obese adolescents. *J Pediatr.* 2012;161(6):1022–1027.

7. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley R, Lee G, Zhang Y et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1(11):1155–1161.

8. Lönnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thörne A, Schalling M, Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2398–2404.

9. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 1):E903–E907.

10. Montani J, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes.* 2002;26(Suppl 2):S28–S38.

11. Kramer H, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu R, Guichan C, Hou S et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1453–1459.

12. Martinez Cantarin M, Waldman SA, Doria C, Frank AM, Maley WR, Ramirez CB et al. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):487–494.

13. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2599–2606.

14. Menzaghi C, Salvemini L, Fini G, Thompson R, Mangiacotti D, Di Paola R et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. *PLoS One.* 2012;7(6):e38414.

15. Agrawal S, Shlipak MG, Kramer H, Jain A, Herrington DM. The association of chronic kidney disease and metabolic syndrome with incident cardiovascular events: multiethnic study of atherosclerosis. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:806102. doi:10.1155/2012/806102

16. Kunitura A, Amano T, Uetani T, Harada K, Yoshida T, Suzuki A et al. Prognostic impact of concurrence of metabolic syndrome and chronic kidney disease in patients undergoing coronary intervention: involvement of coronary plaque composition. *J Cardiol.* 2013;61(3):189–195.

17. Johnson DW, Armstrong K, Campbell SB, Mudge DW, Hawley CM, Coombes JS et al. Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(4):391–398.

18. Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH et al.; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Association of metabolic syndrome and renal insufficiency with clinical outcome in acute myocardial infarction. *Metabolism.* 2013;62(5):669–676.

19. Xu H, Huang X, Arnlöv J, Cederholm T, Stenvinkel P, Lindholm B et al. Clinical correlates of insulin sensitivity and its association with mortality among men with CKD stages 3 and 4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):690–697.

20. Chan DT, Watts GF, Irish AB, Ooi EM, Dogra GK. Insulin resistance and the metabolic syndrome are associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2013;26(9):1155–1161.

21. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw DH. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(12):F1629–F1636.

22. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(1):25–31.

23. Raikou VD, Gavril S. Metabolic syndrome and chronic renal disease. *Diseases.* 2018;6(1):12. doi:10.3390/diseases6010012

24. Khaled N, Brent M. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2014;7:421–435. doi:10.2147/DMSO.S45183

25. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M, Gearing B, Coyne D. Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1998;18(1):34–40.

26. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne D, Klein S, Santiago J, Hmiel S et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):847–850.

27. Sharma K, Considine R, Michael B, Dunn S, Weisberg L, Kurnik B et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;51(6):1980–1985.

28. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi A, Heimbürger O, Bárány P, Lönnqvist F et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006;69(3):596–604.

29. Menzaghi C, Salvemini L, Fini G, Thompson R, Mangiacotti D, Di Paola R et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. *PLoS One.* 2012;7(6):e38414.

30. Malyszko J, Malyszko J, Mysliwiec M. Visfatin, a new adipocytokine, is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(1):150–153.

31. Doumatey A, Zhou J, Huang H, Adeleye J, Balogun W, Fasanmade O et al. Circulating adiponectin is associated with renal function independent of age and serum lipids in West Africans. *Int J Nephrol.* 2012;2012:730920. doi:10.1155/2012/730920. doi:10.1155/2012/730920

32. Sharma K, Ramachandrarao S, Qui G, Usui H, Zhu Y, Dunn S et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(5):1645–1656.

33. Недогода С. В. Ожирение в практике терапевта. М.: Эксмо-Пресс, 2017. 304 с. [Nedogoda SV. Obesity in therapeutical practice. M.: Eksmo-Press, 2017. 304 p. In Russian].

34. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME; REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):92–99.

35. Карпов Ю. А., Деев А. Д. от имени врачей — участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ — Престариум В лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. Кардиология. 2007;7:35–40. [Karpov YuA, Deev AD. Participants of the PRIVILEGIYA Study. PRIVILEGIYA (Privilege) Study — Prestarium in the treatment of arterial hypertension: antihypertensive efficacy and safety in comparison with enalapril. Kardiologiya. 2007;47:35–40. In Russian].

36. Ionescu DD. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(12):767–776.

37. Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23(8): S30–32.

38. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit*. 2009;15(7): PI 41–45.

39. Nedogoda S, Ledyeva AA, Chumachek EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013;33(8):553–561.

40. The Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study on behalf of the EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT-perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(1):83–91.

41. Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80–86.

42. Недогода С. В., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В. и др. Возможности индапамида в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(3):193–197. doi:10.18087/rhj.2016.3.2245 [Nedogoda SV, Smirnova VO, Hripaeva VJu, Palashkin RV, Ledyeva AA, Chumachek EV et al. Angioprotective possibilities of indapamide in patients with metabolic syndrome after thiazide-based combinations therapy. *Russian Heart Journal*. 2016;15 (3):193–197. doi:10.18087/rhj.2016.3.2245 In Russian].

43. Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Мазина Г. Г., Саласюк А. С. и др. Сравнительная эффективность периндоприла А и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2012;1(93):63–69. [Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachek EV, Tsoma VV, Mazina GG, Salasyuk AS et al. Comparative effectiveness of perindopril A and losartan in patients with arterial hypertension and obesity. *Rus J Cardiol*. 2012;1(93):63–69. In Russian].

44. Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;2:5–11. doi:10.18565/cardio.2017.2.5-11 [Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, Tsoma VV, Salasyuk AS, Smirnova VO et al. Optimization of blood pressure control, metabolic disorders and target organs protection with perindopril + indapamide fixed combination in treated hypertensive patients. *Kardiologiya*. 2017;2:5–11. doi:10.18565/cardio.2017.2.5-11 In Russian].

45. Недогода С. В. Нефропротекция при сахарном диабете 2-го типа: Уроки исследования ADVANCE. *Фарматека*. 2011;14:40–43. [Nedogoda SV. Renoprotection in type 2 diabetes mellitus patients: results of the ADVANCE study. *Pharmateca*. 2011;14:40–43. In Russian].

46. Dahlöf B, Gosses P, Guéret P. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens*. 2005;23(11):2063–70.

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Чумачек Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Цома Вера Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Саласюк Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Смирнова Виктория Олеговна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Хрипаева Виктория Юрьевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Палашкин Роман Витальевич — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Попова Екатерина Андреевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Elena V. Chumachek, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Vera V. Tsoma, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Alla S. Salasyuk, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Victoria O. Smirnova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Victoria Yu. Hripaeva, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Roman V. Palashkin, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Ekaterina A. Popova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University.

Alere Cholestech LDX®

Alere Cholestech LDX® - портативный, легкоуправляемый анализатор. Качество получаемых результатов на приборе подтверждено многочисленными исследованиями в США, Англии и многих других странах. Анализатор имеет регистрацию МЗ РФ и рекомендован к применению в клинической практике.



- Результат в течение 5 минут
- Портативный (21см x 12см)
- Не требует калибровки
- Не требует пробоподготовки (40 мкл цельная капиллярная или венозная кровь)
- Прост в эксплуатации
- Наличие принтера

ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ:

- ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН
- ГЛЮКОЗА
- ЛПНП
- ЛПВП
- ТРИГЛИЦЕРИДЫ
- ИНДЕКС АТЕРОГЕННОСТИ

ГАРАНТИРОВАННОЕ ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО ПОЛУЧАЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Качество сопоставимо с результатами больших аналитических лабораторий (соответствие рекомендациям NCEP) Lab-accurate quality: Meets National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines
- Точность и воспроизводимость:
- Сертифицировано по программам CDC's LSP и CRMLN (стандарты точности тестов на липиды)
- Автоматический расчет суммарного сердечно-сосудистого риска



ЗАО БиохимМак / 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект д. 29, к. 1 /
телефон (495) 647-27-40, 663-94-69 / факс (495) 663-94-69 /
e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru