

**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

Конради А. О. (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)
Шапиро Д. (США)
Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

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

по каталогу агентства «Роспечать»;
подписной индекс **36876 (стр. 84)**.

Тематическая рассылка по специалистам.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

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

Konradi A.O. (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:

- 384** Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. **Артериальная гипертензия как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертензии**
- 396** Агальцов М. В. **Использование внутриротовых устройств при лечении обструктивного апноэ во сне и их влияние на сердечно-сосудистую систему**
- 406** Олейников В. Э., Мельникова Е. А., Хромова А. А., Салымова Л. И., Квасова О. Г. **Влияние интенсивной терапии atorvastатином на сосудистую ригидность и липидный профиль у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**
- 416** Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. **Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим»**
- 427** Ватутин Н. Т., Склянная Е. В. **Показатели суточной мониторограммы артериального давления у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного артериального давления**
- 435** Альдекеева А. С., Крайнова Ю. С., Руденко Е. Д., Ключева Н. З. **Экспрессия мРНК белков MARCKS и NAP-22 в различных слоях почек крыс со спонтанной гипертензией**
- 441** Чобитько В. Г., Максимова О. В., Орлова М. М., Фролова А. В., Напшева А. М. **Морфологическая картина очаговых поражений надпочечников у больных артериальной гипертензией с кризовым течением**

Content:

- 384** Kobalava Zh. D., Shavarova E. K. **Hypertension related to the antitumor treatment with angiogenesis inhibitors: an iatrogenic hypertension**
- 396** Agaltsov M. V. **Cardiovascular effects of oral appliances in obstructive sleep apnea**
- 406** Oleynikov V. E., Melnikova E. A., Khromova A. A., Salyamova L. I., Kvasova O. G. **The effect of intensive therapy of atorvastatin on vascular rigidity and lipid profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction**
- 416** Kuzmenko N. V., Tsyrlin V. A., Pliss M. G. **Predictors and markers of experimental vasorenal hypertension onset in the model “2 kidneys, 1 clamp”**
- 427** Vatutin N. T., Sklyannaya E. V. **Ambulatory blood pressure monitoring in young adults with different levels of office blood pressure**
- 435** Aldekeeva A. S., Kraynova Y. S., Rudenko E. D., Klyueva N. Z. **MARCKS and NAP-22 proteins mRNA expression in renal cortex and renal medulla of rats with spontaneous hypertension**
- 441** Chobitko V. G., Maksimova O. V., Orlova M. M., Frolova A. V., Napsheva A. M. **Morphology of focal adrenal lesions in patients with adrenal hypertension**

Содержание:

Content:

- | | |
|---|---|
| <p>448 Ротарь О. П., Толкунова К. М., Мевша О. В., Недбайкин А. М., Кочергина А. М., Чернова А. А., Шепель Р. Н., Рубаненко О. А., Посненкова О. М., Евсеева М. А., Кожокарь К. Г., Макеева Е. Р., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции МММ17)</p> <p>459 Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида для оптимальной кардиопротекции у больных гипертонической болезнью</p> <p>469 Соболева М. С., Лоскутова Е. Е. Динамика реализации фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии в аптечных организациях южных районов Дальневосточного федерального округа</p> <p>478 Кошельская О. А., Журавлева О. А., Карпов Р. С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутрипочечного сосудистого сопротивления</p> | <p>448 Rotar O.P., Tolkunova K. M., Mevsha O. V., Nedbaikin A. M., Kochergina A. M., Chernova A. A., Shepel R. N., Rubanenko O. A., Posnenkova O. M., Evseviev M. A., Cojocari C. G., Makeeva E. R., Tanicheva A. A., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the MMM17 activity)</p> <p>459 Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A. The fixed combination of lisinopril and indapamide: optimization of cardioprotection in hypertensive patients</p> <p>469 Soboleva M. S., Loskutova E. E. Dynamics of the sales of fixed-doses antihypertensive combinations in the southern regions of the Far Eastern federal district</p> <p>478 Koshelskaya O. A., Zhuravleva O. A., Karpov R. S. Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance</p> |
|---|---|



Глубокоуважаемые читатели!

Современный взгляд на гипертензиологию не оставляет сомнений, что нормализация уровня артериального давления в популяции будет способствовать существенному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Однако, несмотря на прогресс в развитии новых методов диагностики, разработке новых препаратов, появление инновационных методов лечения, артериальная гипертензия остается одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире.

Во многом это объясняется низкой осведомленностью людей во всем мире о рисках, связанных с повышением артериального давления, а также недостаточной приверженностью к лечению. Именно такое заключение стало основным выводом экспертов, участвовавших во Всемирной акции по измерению артериального давления в мае (MAY MEASUREMENT MONTH 2017), в которой принимали участие и российские специалисты. В настоящем выпуске журнала представлен подробный анализ данных, полученных в ходе этого мероприятия.

Мировыми экспертами признается тот факт, что в борьбе с повышением артериального давления в большей мере должны объединяться усилия врачей всех специальностей. При этом нужно учитывать не только возможное поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии или развитие сим-

птоматических гипертензий при эндокринной патологии, поражении почек, которым посвящены оригинальные работы в данном выпуске журнала, но и возможное взаимодействие лекарственных препаратов, назначаемых по поводу сопутствующих заболеваний. Один из вариантов ятрогенной гипертензии, возникающей при применении противоопухолевых препаратов, рассматривается в обзорной статье, опубликованной в этом номере журнала. Вашему вниманию также представлены результаты оригинальных работ по экспериментальной гипертензии, целью которых явилось изучение патогенетических механизмов повышения артериального давления. Не оставлен без внимания и вопрос о медикаментозном лечении артериальной гипертензии, в котором на первый план в настоящее время выходит применение комбинированных препаратов в виде фиксированных форм и свободных сочетаний.

Мы надеемся, что представленные материалы окажутся интересными и полезными для вашей как практической, так и исследовательской деятельности.

С уважением,

доктор медицинских наук, профессор,
чл.-корр. РАН, главный редактор журнала
А. О. Конради

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

Артериальная гипертензия как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертензии

Ж. Д. Кобалава, Е. К. Шаварова

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

Контактная информация:

Шаварова Елена Курбановна,
ФГАОУ ВО РУДН,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва,
Россия, 117198.
E-mail: alisheva@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
01.03.17 и принята к печати 15.06.18.*

Резюме

Одним из ключевых регуляторов сосудистого тонуса является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способный усиливать продукцию оксида азота, мощного вазодилататора, и уменьшать сосудистое сопротивление посредством генерации новых сосудов микроциркуляторного русла. Оба эти механизма способствуют снижению артериального давления. Появление нового класса противоопухолевой терапии — ингибиторов ангиогенеза — закономерно привело к росту такой нежелательной реакции, как артериальная гипертензия (АГ). **Целью** данной публикации является анализ причин развития АГ, подходов к своевременной диагностике АГ и корректной оценке сердечно-сосудистого риска — как при планировании, так и на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, особенностям коррекции АГ у пациентов, получающих таргетную терапию.

Ключевые слова: кардиоонкология, артериальная гипертензия, тирозинкиназные ингибиторы

Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Артериальная гипертензия как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):384–395. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-384-395

Hypertension related to the antitumor treatment with angiogenesis inhibitors: an iatrogenic hypertension

Zh. D. Kobalava, E. K. Shavarova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author:

Elena K. Shavarova,
Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklay street, Moscow,
117198 Russia
E-mail: alisheva@rambler.ru

Received 1 March 2017;
accepted 15 June 2018.

Abstract

One of the key regulators of vascular tone is the vascular endothelial growth factor (VEGF), which can enhance the production of nitric oxide, a potent vasodilator, and reduce vascular resistance by generating new vessels. Both mechanisms contribute to blood pressure decrease. The implementation of a new class of antitumor therapy — inhibitors of VEGF signaling pathway — results in the growth of cardiovascular complications such as arterial hypertension (HTN). The paper analyzes the causes of HTN development, approaches to the timely diagnosis of HTN and the correct assessment of cardiovascular risk before administration of VEGF inhibitors and during the treatment. We also review the features of the approaches of elevated blood pressure management in patients receiving targeted therapy.

Key words: cardio-oncology, hypertension, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Kobalava ZhD, Shavarova EK. Hypertension related to the antitumor treatment with angiogenesis inhibitors: an iatrogenic hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(4):384–395. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-384-395

Введение

Кардиоонкология — новое направление в изучении внутренних болезней, в фокусе которого — особенности диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с онкологической патологией. Таргетная терапия радикально изменила естественное течение многих форм солидных опухолей, онкогематологических заболеваний, существенно улучшив выживаемость, при этом закономерно повысив частоту сердечно-сосудистых, тромботических и метаболических осложнений. Одной из мишеней таргетной терапии является ключевой регулятор сосудистого тонуса — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способный усиливать продукцию оксида азота, мощного вазодилататора, и уменьшать сосудистое сопротивление посредством генерации новых сосудов микроциркуляторного русла. Оба этих механизма способствуют снижению артериального давления (АД),

поэтому применение ингибиторов ангиогенеза, к которым относятся моноклональные антитела против VEGF и ингибиторы тирозинкиназ, сопровождается ростом такой нежелательной реакции, как артериальная гипертензия (АГ). Целью данной публикации является анализ причин развития АГ, подходов к своевременной диагностике АГ и корректной оценке сердечно-сосудистого риска, как при планировании, так и на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, особенностям коррекции АГ у пациентов, получающих таргетную терапию.

Распространенность артериальной гипертензии на фоне таргетной противоопухолевой терапии и возможные механизмы ее развития

Распространенность данной кардиотоксической реакции варьирует в очень широких пределах. Так, в метаанализе 12949 пациентов, получавших бевацизумаб по поводу распространенных солидных

опухолей, частота всех случаев развития АГ составила 24 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 20–29 %). Частота «значительного» повышения АД, то есть АГ 3–4-й степени по классификации нежелательных реакций, принятой в онкологии (СТСАЕ), определяемого как потребность в комбинированной антигипертензивной терапии, усиление ранее получаемой терапии или жизнеугрожающие осложнения (гипертонический криз), соответствовала 8 % (95 % ДИ 6–10 %). Относительный риск развития АГ 3–4-й степени составил 5,38 (95 % ДИ 3,63–7,97), причем был дозозависимым: так, назначение бевацизумаба в дозе 5 мг повышало риск тяжелой АГ в 7 раз, в дозе 2,5 мг — в 4 раза соответственно [1].

В метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований с сунитинибом ($n = 4999$), назначенным по поводу карциномы почки и других солидных опухолей, частота развития АГ составила 22 %, АГ 3–4-й степени — 7 % [2]. Аналогичные результаты получены для сорафениба [3], пазопаниба [4] и других тирозинкиназных ингибиторов. Не вызывает сомнения, что АГ является класс-эффектом, присущим всем ингибиторам ангиогенеза. Остается неясным, существуют ли различия в частоте развития АГ между отдельными представителями класса. Так, в сравнительном метаанализе продемонстри-

ровано, что назначение пазопаниба ассоциировано с более высокой встречаемостью всех случаев АГ по сравнению с сорафенибом и сунитинибом (36 против 23 и 22 % соответственно) при сходной распространенности тяжелой АГ (6,5 против 5,7 и 6,8 % соответственно). В исследованиях III фазы при прямом сравнении пазопаниба и сунитиниба риск развития АГ не различался (46 и 41 % соответственно), назначение акситиниба было ассоциировано с большей частотой АГ по сравнению с сорафенибом (40 против 29 %) [5]. Достаточно высокая частота всех случаев АГ (68 %) регистрировалась в исследованиях с ленватинибом, причем у 42 % наблюдалась тяжелая АГ [6]. Дозозависимый характер нежелательного явления подтверждает приближающаяся к 100 % вероятность развития АГ при комбинации двух ингибиторов VEGF [5].

Сравнение частоты АГ в исследованиях, выполненных в разные годы, затрудняют отличия в классификации АГ в кардиологии и онкологии, они суммированы в таблице 1. Различия двух подходов до пересмотра СТСАЕ в 2010 году были весомыми. Так, например, если АД на фоне терапии повышалось с 135/85 до 145/100 мм рт. ст., это соответствовало нулевой токсичности и не фиксировалось в документации в качестве такой побочной реакции, как АГ, а назначение хотя бы одного анти-

Таблица 1

**РАЗЛИЧИЯ В НОМЕНКЛАТУРЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ И КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Степень	СТСАЕ 2.0 (1998) СТСАЕ 3.0 (2006)	СТСАЕ 4.03 (2010)	ESH/ESC (2013)	
			САД	ДАД
1	Бессимптомное транзиторное (< 24 ч) повышение ДАД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного или АД > 150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения	САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст.	140–159 мм рт. ст.	90–99 мм рт. ст.
2	Повторные/постоянные (≥ 24 ч) симптомные подъемы ДАД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного или АД > 150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения	САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.; требуется монотерапия; повторная или постоянная (≥ 24 ч); симптомное повышение АД > 140/90 мм рт. ст. или ДАД более чем на 20 мм рт. ст., если было в норме	160–179 мм рт. ст.	100–109 мм рт. ст.
3	АГ, потребовавшая назначения более 1 препарата или усиления имеющейся терапии	$\geq 160 / \geq 100$ мм рт. ст., требуется комбинированная терапия или усиление ранее назначенной	≥ 180 мм рт. ст.	≥ 110 мм рт. ст.
4	Жизнеугрожающие последствия	Жизнеугрожающие последствия	Отсутствуют	
5	Отсутствует	Смерть		

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

гипертензивного препарата рассматривалось как АГ 3-й степени.

Механизмы повышения АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза активно изучаются. Ангиогенез — неотъемлемая составляющая процесса роста и метастазирования солидных опухолей [7]. К VEGF-ингибиторам, мишенью которых является подавление формирования новых кровеносных сосудов, относятся моноклональные антитела против VEGF (бевацизумаб) и ингибиторы рецепторов VEGF (сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, ленватиниб и другие). Последние являются частично селективными и активны также против других тирозинкиназных рецепторов (например, рецепторов тромбоцитарного фактора роста) [8]. Семейство VEGF включает четыре белка (VEGF A, B, C, D). Ангиогенез в солидных опухолях стимулирует VEGF-A. Несколько типов клеток экспрессируют VEGF: эндотелиальные клетки, фибробласты, подоциты, макрофаги, нейроны и некоторые опухолевые клетки. Описаны три вида рецепторов VEGF (тип 1, 2, 3). За ангиогенный эффект отвечает VEGF-рецептор 2-го типа мембраны эндотелиальных клеток. Активация VEGF-рецептора 2-го типа при воздействии VEGF стимулирует NO-синтазу и последующую продукцию NO, что приводит к увеличению проницаемости сосудов, вазодилатации [8–10]. Ингибиторы рецепторов VEGF, таким образом, угнетают синтез оксида азота, что считается основным механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза. Подтверждает концепцию о важной роли функциональных изменений сосудистого тонуса в патогенезе ятрогенной АГ острота повышения АД при приеме таргетного препарата и быстрый возврат к исходным значениям АД после его отмены. В экспериментальных работах назначение четырех различных мультикиназных ингибиторов вызывало повышение АД у крыс, сопровождавшееся выраженным спазмом артерий брыжейки, задних конечностей, не влияя на гемодинамику почек [11]. Внутриаартериальная инфузия бевацизумаба здоровым добровольцам сопровождалась снижением вазодилаторного ответа на ацетилхолин [12]. В качестве дополнительного механизма повышения АД на фоне приема мультикиназных ингибиторов может рассматриваться повышение продукции такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1, что наблюдалось на фоне терапии сунитинибом [13], регорафенибом [14]. Подтверждает концепцию экспериментальная работа S. Lankhorst и соавторов (2014) — совместное назначение сунитиниба и антагониста эндотелиновых рецепторов мацитентана предотвращало развитие АГ, при этом введение силденафила, ингибитора

фосфодиэстеразы 5, в той же модели не сопровождалось снижением АД, а назначение эндотелиальной NO-синтазы в острой пробе неожиданно было ассоциировано с усилением гипертензивной реакции [15].

В качестве возможных дополнительных факторов, отвечающих за повышение АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, рассматриваются уменьшение плотности капилляров и артериол, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция [16–18]. В частности, J. Mourad с соавторами (2008) провел измерение плотности капилляров кожи пальцев с использованием видеомикроскопии *in vivo* и показал, что на фоне 6-месячной терапии бевацизумабом она существенно снижается, что сопровождается повышением как систолического (с 129 ± 13 до 145 ± 17 мм рт. ст.), так и диастолического (с 75 ± 7 до 82 ± 7 мм рт. ст.) АД ($p < 0,0001$). Авторы делают вывод, что запуску капилляров на уровне микроциркуляторного русла способствует апоптоз эндотелиальных клеток. Снижение доступности оксида азота усугубляет этот процесс. В исследовании M. Veronese с соавторами (2006) отмечено значительное повышение артериальной ригидности, оцененной при помощи измерения аортальной скорости распространения пульсовой волны и центрального индекса аугментации, на фоне терапии сорафенибом при отсутствии изменения уровней катехоламинов, ренина, альдостерона, эндотелина-1 сыворотки [19]. Помимо вышеперечисленных механизмов, анти-VEGF-терапия приводит к сдвигу вправо кривой давление–натрийурез, нарушает экскрецию натрия, что сопровождается задержкой жидкости и развитием объемзависимой АГ [20]. Требуется дальнейшее исследование роли ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем в патогенезе АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, а также различий препаратов этой группы, поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы.

Существуют предположения о наличии возможных генетических детерминант развития АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF. Между тем надежные маркеры, которые могут быть использованы для прогнозирования риска АГ, в клинической практике отсутствуют [21, 22]. Анализ возможных предикторов развития АГ как кардиотоксической реакции показал, что ими являются АГ в анамнезе, возраст старше 60 лет, индекс массы тела ≥ 25 кг/м² [5]. Степень повышения АД при назначении таргетной противоопухолевой терапии зависит от типа молекулы, дозы, длительности лечения ингибиторами VEGF, локализации опухоли, а также возраста

пациента и наличия сердечно-сосудистых факторов риска до начала терапии [23–25].

Ятрогенная артериальная гипертензия как суррогатный маркер эффективности терапии ингибиторами ангиогенеза

В целом ряде исследований с применением таргетной терапии для лечения солидных опухолей различной локализации выявлена ассоциация развития АГ и более выраженного противоопухолевого эффекта, более высокой выживаемости пациентов, что способствовало формированию концепции о ятрогенной АГ как суррогатном маркере эффективности терапии [26]. В таблице 2 суммированы результаты лечения солидных опухолей различных локализаций в зависимости от степени повышения АД. Сформулирована концепция о возможности титрации дозы таргетного препарата по уровню диастолического АД, согласно которой рекомендовано повышение дозы противоопухолевого препарата до тех пор, пока диастолическое АД не превысит 90 мм рт. ст., а отсутствие его повышения может

рассматриваться как маркер неэффективности терапии. Однако пока подобный подход не имеет необходимого обоснования, дальнейшие исследования позволят подтвердить или опровергнуть данную гипотезу.

В четырех клинических исследованиях, объединяющих 544 случая, противоопухолевая эффективность сунитиниба, назначенного по поводу распространенной карциномы почки, была значительно выше среди пациентов, у которых хотя бы однажды зарегистрировано повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. (медиана общей выживаемости 30,9 против 7,2 месяца; медиана выживаемости без прогрессии 12,5 против 2,5 месяца; частота объективного ответа 12,5 против 2,5 месяца) [27]. Аналогичные результаты получены и при использовании повышения диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. в качестве критерия результативности терапии. Назначение антигипертензивной терапии, как, впрочем, и снижение дозы сунитиниба, не ухудшало прогноза. Возможно, взаимосвязь эффективности и токсичности объясняется увеличением экспози-

Таблица 2

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК СУРРОГАТНЫЙ МАРКЕР АКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА. АДАПТИРОВАНО ИЗ [26] И ДОПОЛНЕНО

Автор, год	Нозология	Вид лечения	Частота развития АГ и результат лечения
Scartozzi, 2009	Колоректальный рак (n = 39)	5-фторурацил, иринотекан + бевацизумаб	У 20 % АГ 2–3-й степени, ответ на терапию у 75 % при АГ 2–3-й степени против 32 % у лиц без АГ (p = 0,04)
Rixe, 2007	Метастатический рак почки (n = 40)	Сунитиниб	У 22,5 % — АГ 3-й степени, ответ на терапию в этой группе в 5,7 раза чаще (p = 0,03)
Spano, 2008	Карцинома поджелудочной железы (n = 69)	Гемцитабин + акситиниб	У 22 % — АГ, у 6 % — АГ 3-й степени, выживаемость среди лиц с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. 13,0 против 5,6 месяца
Friberg, 2005	Карцинома поджелудочной железы (n = 52)	Гемцитабин + бевацизумаб	У 19 % — АГ 3-й степени, выживаемость среди лиц с АГ, развившейся в первые 56 дней лечения: 13,7 против 8,7 месяца (p = 0,007)
Rini, 2008	Меланома (n = 32)	Акситиниб	Выживаемость при ДАД ≥ 90 мм рт. ст.: 13 против 6,4 месяца
Rini, 2008	Рак легкого, кроме мелкоклеточного (n = 32)	Акситиниб	Выживаемость при ДАД ≥ 90 мм рт. ст.: 15,8 против 11,6 месяца
Rini, 2008	Рак щитовидной железы (n = 60)	Акситиниб	Выживаемость при ДАД ≥ 90 мм рт. ст.: не достигнуто vs 21,6 месяца
Schneider, 2008	Рак груди (n = 345)	Паклитаксел + бевацизумаб	Выживаемость с АГ 3–4-й степени 38,7 против 25,3 месяца (p = 0,02)
Lori, 2014	¹³¹ I-резистентный рак щитовидной железы (n = 392)	Ленватиниб	Выживаемость без прогрессирования среди лиц с развившейся АГ 18,8 против 12,9 месяца (p = 0,009)

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

ции препарата в организме. Изучение результатов фармакокинетических и фармакодинамических особенностей сунитиниба в шести исследованиях выявило ассоциацию суммарной недельной дозы сунитиниба, как с лучшими терапевтическими исходами, так и с более выраженным повышением АД [28]. При этом в другом метаанализе семи рандомизированных исследований бевацизумаба, назначавшегося по поводу карциномы почки, колоректального рака, рака груди, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, развитие АД в течение первых 60 дней терапии, определявшееся как повышение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. или диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. от исходного, не являлось предиктором клинической эффективности [29].

Оценка сердечно-сосудистого риска и особенности контроля артериальной гипертензии у онкологических пациентов на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Достижения последних десятилетий в онкологии позволили существенно продлевать жизнь пациента с онкологическим заболеванием, проводя многолетнюю поддерживающую терапию. При этом прогноз пациента определяется уже не столько основным, сколько сопутствующими заболеваниями, а также тяжестью побочных эффектов противоопухолевой терапии. По данным госпитального регистра пациентов с раком простаты, легких (немелкоклеточным), груди, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, органов головы и шеи ($n = 19268$), установлено, что риск смерти у онкологических пациентов с тяжелыми коморбидными состояниями после стандартизации по стадии рака, возрасту, полу и расе в 2,6 раза выше по сравнению с их отсутствием [30]. Это требует пересмотра традиционного отношения к пациентам с некурабельным онкологическим заболеванием, предполагающим проведение минимальной симптоматической терапии сопутствующей патологии.

Распространенность АД среди лиц с онкологическими заболеваниями несколько ниже, чем в общей популяции, между тем отличия несущественны. Так, в двух проспективных исследованиях ранее получавших лечение пациентов (средний возраст 56 и 59 лет) с продвинутой стадией солидного рака анализ частоты АД до начала терапии ингибиторами VEGF продемонстрировал, что она составляет 28–29% [31, 32]. Это определяет необходимость тщательного контроля АД до начала таргетной терапии для выявления лиц с гипертонической болезнью.

Необходимым условием повышения выживаемости является модификация сердечно-сосудистых факторов риска. В связи с этим регламенты по тактике ведения онкологических пациентов с АД вслед за международными рекомендациями по лечению АД подчеркивают важность стратификации сердечно-сосудистого риска каждого пациента с онкологической патологией [23, 24]. Для этого до начала химиотерапии необходимо выполнить диагностический минимум обследования и оценить сердечно-сосудистый риск, учитывая исходный уровень АД, а также наличие факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний [33, 34]. Стандартный протокол обследования каждого онкологического пациента до начала терапии ингибиторами ангиогенеза необходимо дополнить как минимум анализом липидного спектра, уровня гликемии, креатинина, калия, электрокардиограммой, эхокардиографией [24].

Для адекватной оценки исходного профиля АД клиническое измерение параметра следует комбинировать с самоконтролем АД в домашних условиях валидированными тонометрами для оценки АД на плечевой артерии с регистрацией записей в дневнике. В кардиологии ценность этой методики неоспоримо доказана с учетом наличия особого фенотипа АД — маскированной гипертензии, когда в офисе врача АД сохраняется в нормальных пределах, а при измерении амбулаторно регистрируется АД. В онкологии следует принимать во внимание фармакодинамические особенности таргетных препаратов: АД повышается в течение нескольких часов после их приема и может в утренние часы, когда пациент оказывается на приеме у врача, возвращаться к нормальным значениям. Таким образом, измерение АД на визите в офисе до приема очередной дозы препарата без самоконтроля АД в домашних условиях может снижать вероятность выявления АД, особенно невысоких градаций [35]. Проведение самоконтроля АД в домашних условиях у пациентов с карциномой почки, леченных сунитинибом, в исследовании M. Azizi с соавторами (2008) продемонстрировало: АД во втором цикле терапии противоопухолевым препаратом, по данным самоконтроля АД в домашних условиях, повышается у 100% пациентов [36]. Степень повышения АД была значительной и составляла для систолического/диастолического АД 14/11 мм рт. ст. в первом и 22/17 мм рт. ст. во втором цикле лечения сунитинибом. Раннее развитие АД при приеме цедираниба в течение первых часов после назначения ингибитора VEGF подтверждено в исследовании E. Robinson с соавторами (2010) [37]. Так, у 67% обследованных АД развилась к 3-му дню, у 87% —

за весь период обследования, у 43 % отмечалась АГ 3–4-й степени, среднее повышение систолического АД в первые 3 дня составило 18 мм рт. ст. Ежедневный самоконтроль АД, во-первых, помогает более точно мониторировать уровень АД, а, во-вторых, позволяет пациенту активно участвовать в процессе лечения. После окончания цикла лечения противоопухолевым препаратом АД быстро возвращается к исходным значениям, что требует своевременной отмены антигипертензивной терапии или возврата к ее исходным дозам у лиц с предшествующей АГ [23, 24, 37].

Оценка клинического АД должна осуществляться после адекватного обезболивания, поскольку сильная боль может провоцировать повышение АД. Ятрогенная АГ может возникать как реакция на целый ряд препаратов, назначаемых в онкологической практике, таких как нестероидные противовоспалительные препараты, эритропоэтин, оральные контрацептивы, стероидные гормоны, симпатомиметики. Важным аспектом, который следует учитывать, является совместное назначение наркотических анальгетиков, способных снижать АД.

Тактика подбора антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов ангиогенеза

При регистрации АГ следует подобрать антигипертензивную терапию до начала терапии ингибиторами ангиогенеза (рис.). Крайне важно убедиться в хорошей приверженности лечению и добиться достижения целевых показателей АД (менее 140/90 мм рт. ст.) прежде, чем добавлять к лечению

онкологического заболевания препараты, спектр побочных реакций которых включает повышение АД. С учетом нежелательности длительной задержки назначения таргетной терапии возможна более быстрая титрация антигипертензивных препаратов по сравнению с рутинной кардиологической практикой.

Обычно АГ развивается уже в первом цикле терапии ингибиторами ангиогенеза. Повышение АД может быть значительным, причем предсказать, у кого разовьется данная побочная реакция, невозможно. Так, в когортном исследовании при назначении сорафениба онкологическим пациентам с исходно нормальным АД максимально зарегистрированное повышение систолического АД в первые 10 дней лечения составило, по данным суточного мониторирования АД, 29 мм рт. ст., диастолического АД — 27 мм рт. ст. [32]. Интересно, что взаимосвязи развития АГ с возрастом, полом, исходной массой тела и даже дозой сорафениба выявлено не было.

Уровень АД должен мониторироваться в клинике еженедельно во время первого цикла лечения ингибиторами ангиогенеза (4–6 недель), а затем каждые 2–3 недели до окончания лечения. Перед визитом в клинику пациенту необходимо принимать антигипертензивные препараты, даже если предполагается забор крови и рекомендовано пропустить утренний прием пищи. Часто отсроченное начало терапии ингибиторами ангиогенеза может негативно сказаться на прогнозе пациента, в этом случае возможно назначение антигипертензивных

Рисунок. Тактика контроля артериального давления на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ



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

препаратов с более быстрым эффектом с частыми контрольными визитами в клинику (каждые 2–4 дня) с последующим переходом на препараты длительного действия. Если не удастся быстро достигнуть целевого уровня АД, то продолжить титрацию антигипертензивных препаратов рекомендуется одновременно с началом лечения ингибиторами VEGF, которое допускается при снижении АД ниже 160/100 мм рт. ст. [24, 33, 34].

Особого подхода заслуживают молодые пациенты с исходно нормальным уровнем АД и низким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых диапазон колебаний АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза может варьировать от полного отсутствия изменений до повышения как систолического, так и диастолического АД более чем на 25 мм рт. ст. У этой категории пациентов ориентироваться нужно не на абсолютные показатели, которые формально могут оставаться в пределах $< 140/90$ мм рт. ст., а на относительное индивидуальное повышение АД на фоне противоопухолевой терапии, и начинать антигипертензивную терапию нужно при повышении диастолического АД на 20 мм рт. ст. от исходного. Это же касается и целевых значений, к которым следует стремиться на фоне антигипертензивной терапии — поддержание диастолического АД на уровне не выше 20 мм рт. ст. от исходных показателей позволяет минимизировать риск сердечно-сосудистых осложнений [24].

Временное прекращение или снижение дозы анти-VEGF препаратов следует рекомендовать пациенту при сохранении систолического АД > 165 мм рт. ст. или диастолического АД > 100 мм рт. ст., несмотря на многокомпонентную антигипертензивную терапию до достижения целевых показателей АД [24]. Подобная тактика должна рассматриваться лишь в качестве крайней меры. Мультидисциплинарный подход к лечению онкологических пациентов с привлечением в команду опытного кардиолога позволит избежать прерывания химиотерапии и продолжить лечение максимальной эффективной дозой ингибитора ангиогенеза. Важной особенностью антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов VEGF является необходимость распределения приема антигипертензивных препаратов в течение дня с учетом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей противоопухолевого препарата, определяющих период максимальной выраженности побочной реакции в течение суток.

АГ обычно спонтанно разрешается сразу после прекращения курса терапии таргетными препаратами в соответствии с длительностью их периода полувыведения. Лицам без АГ в анамнезе отмена

антигипертензивной терапии должна осуществляться сразу после окончания терапии ингибиторами ангиогенеза, поскольку существует риск гипотензии. Пациенты с гипертонической болезнью должны вернуться к схеме коррекции АГ, получаемой ранее. После отмены препаратов с длительным периодом полувыведения, таких как бевацизумаб или афлиберцепт, АГ может сохраняться и после полной отмены препарата, что требует внимательного мониторингирования АД. Активное управление токсическими реакциями на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, в первую очередь АГ, позволит назначать пациентам максимальные эффективные дозы в течение длительного времени.

Выбор оптимального режима антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов ангиогенеза

Немедикаментозные меры лечения АГ, такие как ограничение употребления поваренной соли, отказ от курения и приема алкоголя, дозированные физические нагрузки, также актуальны в терапии АГ как нежелательной реакции противоопухолевой терапии, как и при лечении гипертонической болезни.

Согласно консенсусному документу Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии к препаратам первой линии в лечении АГ, индуцированной приемом ингибиторов ангиогенеза, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) [8, 23]. Многим пациентам требуется многокомпонентная антигипертензивная терапия. Рациональные комбинации препаратов практически не отличаются от рутинной кардиологической практики, однако есть ряд особенностей. В частности, диуретики, потенциально способные вызывать электролитные нарушения и удлинение интервала QT, должны использоваться с осторожностью, поскольку тяжелая диарея и сопряженная с ней дегидратация и электролитные нарушения являются частыми нежелательными эффектами ингибиторов ангиогенеза [23]. Следует принимать во внимание время, необходимое для титрации антигипертензивного препарата. Известно, что при приеме дигидропиридиновых АК (амлодипина, фелодипина) эффект развивается относительно быстро, притом, что максимум действия ИАПФ/БРА наступает через 3–5 дней, а для титрации дозы бета-блокаторов потребуется 1–3 недели [24]. ИАПФ и бета-блокаторы предпочтительны при лечении пациентов с сердечной недостаточностью или при повышенном риске

развития сердечной недостаточности или систолической дисфункции левого желудочка [23]. Среди бета-блокаторов определенными преимуществами могут обладать карведилол и небиволол, обладающие вазодилатирующей активностью, причем небиволол способен увеличивать продукцию оксида азота, угнетение синтеза которого является основным патогенетическим механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ.

При выборе препарата для снижения АД следует принимать во внимание риск лекарственных взаимодействий антигипертензивных и противоопухолевых препаратов. От назначения недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем), являющихся ингибиторами цитохрома P450 3A4 печени, необходимо отказаться, поскольку многие ингибиторы тирозинкиназ относятся к субстратам этого изоэнзима, и их совместное назначение ведет к повышению плазменной концентрации таргетного препарата. Следует учесть общие противопоказания и ограничения к приему антигипертензивных препаратов в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента (табл. 3). Определенную роль играет доступность конкретных препаратов в медицинском учреждении.

Анти-VEGF терапия дозозависимо повышает риск развития протеинурии. Встречаемость протеинурии на терапии ингибиторами ангиогенеза варьирует от 21 до 41 %, относительный риск составляет 1,4 (ДИ 1,1–1,7; $p < 0,003$) для низких доз и 2,2 (ДИ 1,6–2,9; $p < 0,0001$) для высоких доз даже после коррекции по наличию сопутствующей патологии. Протеинурия нефротической степени встречается редко (0,1 %) [38]. В экспериментальных работах показано, что протеинурия и признаки повреждения почек, включая ишемию клубочков, наблюдаются независимо от развития АГ, причем риск и степень выраженности определяются в основном дозой таргетного препарата [39]. Возможно, применение ИАПФ/БРА будет обладать нефропротективным эффектом и у этой категории пациентов, однако требуются дальнейшие наблюдения.

В ретроспективных исследованиях применение бета-блокаторов во время химиотерапии было ассоциировано с увеличением выживаемости и снижением распространения метастазов у пациенток с опухолями груди, причем более низкая скорость прогрессии заболевания отмечена при применении неселективных бета-блокаторов по сравнению с селективными [40–42]. В ряде исследований *in vitro*

Таблица 3

**ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (АДАПТИРОВАНО ИЗ [24])**

Класс лекарств	Показания для предпочтительного выбора	Общие ограничения и противопоказания	Рак-специфичные ограничения и противопоказания
ИАПФ	ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ, диабетическая нефропатия	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения (цисплатин), гиперкалиемия
Блокаторы рецепторов АТ II	ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ, диабетическая нефропатия, непереносимость ИАПФ	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения, гиперкалиемия
ББ	Стенокардия, ИМ в анамнезе, ХСН, тревожность	АВ-блокада II–III степени, СД, ХОБЛ/БА, декомпенсация ХСН	Астения, слабость, совместное назначение с лекарствами, удлиняющими интервал QT
АК (ДП)	Пожилые, изолированная систолическая АГ	Отеки нижних конечностей	
Тиазидные диуретики	Пожилые, изолированная систолическая АГ, вторичная профилактика инсульта	Подагра	Подагра, гипокалиемия, гиперкальциемия, возраст < 45 лет, совместное назначение с лекарствами, удлиняющими интервал QT

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ — бета-адреноблокаторы; АК (ДП) — дигидропиридиновые антагонисты кальция; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ — левый желудочек; ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма.

продемонстрированы возможные протекторные свойства пропранолола в отношении развития рака легких, толстой кишки, молочной железы, назофарингеальной области, яичников, поджелудочной железы и желудка [43–47]. Е. Pasquier с соавторами (2011) выявил умеренное влияние пропранолола на клеточную пролиферацию и его способность в относительно низких концентрациях угнетать ангиогенез *in vitro*, причем последний эффект обусловлен в основном подавлением формирования новых капилляров [48]. Результаты этих исследований позволяют выдвинуть гипотезу об участии бета₂-рецепторов в процессе распространения метастазов. Требуется дальнейшие крупные эпидемиологические и рандомизированные исследования для уточнения роли бета-блокаторов в онкогенезе и метастазировании.

Нитраты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил) могут рассматриваться в качестве резервной антигипертензивной терапии пациента, получающего ингибитор ангиогенеза при отсутствии достижения контроля на традиционно рекомендованной терапии [23].

Заключение

АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза характеризуется быстрым подъемом АД после первого назначения таргетного препарата, как правило, в первом цикле лечения, хотя может развиться и к концу первого года лечения, варьирует от отсутствия повышения до увеличения уровня систолического АД в два раза. Обычно ятрогенная АГ спонтанно разрешается после прекращения таргетной терапии. Своевременно подобранная антигипертензивная терапия позволяет избежать снижения дозы или прерывания курса ингибиторов ангиогенеза, что значительно повышает выживаемость пациентов. Основной целью антигипертензивной терапии пациента, получающего ингибиторы ангиогенеза, является предотвращение острых осложнений АГ, что может быть достигнуто ранним выявлением повышения АД, оценкой сердечно-сосудистого риска, выбором оптимальной комбинации препаратов и скорости снижения АД с учетом возраста, общего состояния пациента, а также фармакокинетических особенностей таргетного препарата. Достижение целевых значений АД позволяет предотвратить прерывание активной терапии ингибиторами ангиогенеза из-за сердечно-сосудистых побочных эффектов. Требуется дальнейшие исследования для более глубокого изучения указанных аспектов, причем мультидисциплинарный подход с привлечением в исследовательскую команду как онкологов, так и кардиологов не только позволит обеспечить

высококвалифицированную помощь пациентам, получающим терапию ингибиторами VEGF, но повысит методическую ценность исследований. На этапе планирования необходимо предусмотреть более частые измерения офисного АД, дополнять процедуры исследования самоконтролем АД в домашних условиях. Анализ взаимосвязи АГ и эффективности терапии должен проводиться отдельно для разных нозологий, поскольку существуют особенности патогенеза АГ, например, при раке почки, щитовидной железы, надпочечников.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Chen ML, Cao YB et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):813–21.
2. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2009;48(1):9. doi:10.1080/02841860802314720
3. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):117–23.
4. Qi WX, Lin F, Sun YJ, Tang LN, He AN, Yao Y et al. Incidence and risk of hypertension with pazopanib in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):431–9.
5. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015;121(2):311–9.
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–30.
7. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2039–2049.
8. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system. *Circulation*. 2011;124(15):1687–1691. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230
9. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(4):285–94.
10. Zerbini G, Lorenzi M, Palini A. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;359(7):763; author reply 764.
11. Carter JJ, Fretwell LV, Woolard J. Effects of 4 multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitors on regional hemodynamics in conscious, freely moving rats. *FASEB J*. 2017;31(3):1193–1203. doi:10.1096/fj.201600749R
12. Thijs AM, van Herpen CM, Sweep FC, Geurts-Moespot A, Smits P, van der Graaf WT et al. Role of endogenous vascular endothelial growth factor in endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertension*. 2013;61(5):1060–1065. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00841
13. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating

endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56(4):675–81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690

14. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, Smilde JE, van Ingen MM, Garredts IM et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316–1323. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05267

15. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, Sleijfer S, Mathijssen RH et al. Treatment of hypertension and renal injury induced by the angiogenesis inhibitor sunitinib: preclinical study. *Hypertension*. 2014;64(6):1282–1289. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04187

16. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signaling and therapeutic inhibition. *Cell Signal*. 2007;19(10):2003–12.

17. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008;19(5):927–34.

18. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, Christensen O, Rajagopalan P, Hovens M et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3470–6. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-5050

19. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43–9006. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1363–9.

20. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension*. 2017;70(2):220–226. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08856

21. Schneider BP, Li L, Shen F, Miller KD, Radovich M, O'Neill A et al. Genetic variant predicts bevacizumab-induced hypertension in ECOG-5103 and ECOG-2100. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1241. doi:10.1038/bjc.2014.430

22. Sibertin-Blanc C, Mancini J, Fabre A, Lagarde A, Del Grande J, Levy N et al. Vascular endothelial growth factor a c.*237C > T polymorphism is associated with bevacizumab efficacy and related hypertension in metastatic colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2015;47(4):331. doi:10.1016/j.dld.2014.12.013

23. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211

24. Maitland LM, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ et al. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596–604. doi:10.1093/jnci/djq091

25. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–630.

26. Mir O, Ropert S, Alexandre J, Goldwasser F. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol*. 2009;20(5):967–970.

27. Rini BI, Cohen DP, Lu D, Chen I, Hariharan S, Gore ME et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011 May 4;103(9):763–73. doi:10.1093/jnci/djr128

28. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic metaanalysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(2):357. doi:10.1007/s00280-009-1170-y

29. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist*. 2013;18(3):273. doi:10.1634/theoncologist.2012-0339

30. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441–2447.

31. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurawski D, Nguyen L et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370 (9604):2011–2019.

32. Maitland ML, Kasza KE, Karrison TG, Moshier K, Sit L, Black HR et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):6250–6257. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0058

33. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, четвертый пересмотр. Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnostics and management of arterial hypertension. Russian guidelines, 4th edition. Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 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.

35. Mir O, Coriat R, Cabanes L, Ropert S, Billemonet B, Alexandre J et al. An observational study of bevacizumab-induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity. *Oncologist*. 2011;16(9):1325–1332. doi:10.1634/theoncologist.2010-0002

36. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med*. 2008;358 (1):95–97.

37. Robinson ES, Matulonis UA, Ivy P, Berlin ST, Tyburski K, Penson RT et al. Rapid development of hypertension and proteinuria with cediranib, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):477–483. doi:10.2215/CJN.08111109

38. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):186–93.

39. Lankhorst S, Baelde HJ, Clahsen-van Groningen MC, Smedts FM, Danser AH, van den Meiracker AH. Effect of high salt diet on blood pressure and renal damage during vascular endothelial growth factor inhibition with sunitinib. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):914–921. doi:10.1093/ndt/gfv410

40. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 2010;1(7):628–38.

41. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2635–44.

42. Melhem-Bertrandt A, Chavez-Macgregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2645–52. doi:10.1200/JCO.2010.33.4441

43. Zhang D, Ma QY, Hu HT, Zhang M. Beta2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting creb, nfkappab and ap-1. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(1):19–29.

44. Liao X, Che X, Zhao W, Zhang D, Bi T, Wang G. The betaadrenoceptor antagonist, propranolol, induces human gastric cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via inhibiting nuclear factor kappa-b signaling. *Oncol Rep.* 2010;24(6):1669–76.

45. Park PG, Merryman J, Orloff M, Schuller HM. Beta-adrenergic mitogenic signal transduction in peripheral lung adenocarcinoma: implications for individuals with preexisting chronic lung disease. *Cancer Res.* 1995;55(16):3504–8.

46. Yang EV, Sood AK, Chen M, Li Y, Eubank TD, Marsh CB et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.* 2006;66(21):10357–64.

47. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2006;12(2):369–75.

48. Pasquier E, Ciccolini J, Carre M, Giacometti S, Fanciullino R, Pouchy C et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget.* 2011;2(10):797–809.

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Шаварова Елена Курбановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН.

Author information

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia;

Elena K. Shavarova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia.

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

Использование внутриротовых устройств при лечении обструктивного апноэ во сне и их влияние на сердечно-сосудистую систему

М. В. Агальцов

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

Контактная информация:

Агальцов Михаил Викторович,
ФГБУ «НМИЦ ПМ»
Минздрава России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
E-mail: agaltsov@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
02.04.18 и принята к печати 10.06.18.*

Резюме

Внутриротовые устройства (ВУ) являются одним из ведущих методов эффективного лечения нарушений дыхания во сне. Как известно, обструктивное апноэ во сне (ОАС) в настоящее время очень широко распространено в общей популяции и тесно ассоциировано со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца). Своевременное выявление и лечение ОАС является важной задачей в процессе снижения числа кардиальных осложнений. Современные приборы для лечения ОАС представляют собой сделанные на заказ устройства, в которых есть возможность индивидуально изменять степень выдвижения нижней челюсти для более эффективного лечения храпа и апноэ. Изменяя степень выдвижения нижней челюсти, ВУ способствуют поддержанию просвета верхних дыхательных путей (ВДП) и косвенно стимулируют мышцы, определяющие их тонус. Эффективность устройств оценивается по полному устранению всех дыхательных событий (храп, синдром повышения резистентности ВДП, ОАС и гипопноэ), а также влиянию на структуру сна, процесс бодрствования (устранение/уменьшение выраженности избыточной дневной сонливости). Большой интерес представляет воздействие ВУ на сердечно-сосудистые заболевания (данный тип устройств показал снижение как систолического, так и диастолического артериального давления в процессе лечения, а также положительное воздействие на нарушенную эндотелиальную функцию). В ряду всех методов лечения ОАС ВУ занимают ведущие позиции, лишь немного уступая по эффективности методу неинвазивной вентиляции легких во сне — СРАР-терапии. С точки зрения долгосрочной приверженности к терапии ОАС (что особенно важно при профилактике сердечно-сосудистых осложнений), внутриротовые устройства превосходят СРАР-терапию. Таким образом, терапия ОАС при помощи ВУ является одним из ведущих лечебных направлений в современной медицине сна.

Ключевые слова: обструктивное апноэ во сне, внутриротовые устройства, артериальная гипертензия, лечение нарушений дыхания во сне

Для цитирования: Агальцов М. В. Использование внутриротовых устройств при лечении обструктивного апноэ во сне и их влияние на сердечно-сосудистую систему. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):396–405. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-396-405

Cardiovascular effects of oral appliances in obstructive sleep apnea

M. V. Agaltsov

National Medical Research Center for Preventive Medicine,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Agaltsov,
National Medical Research Center
for Preventive Medicine,
10–3 Petroverigskiy bystreet, Moscow,
101990, Russia.
E-mail: agaltsov@rambler.ru

*Received 2 April 2018;
accepted 10 June 2018.*

Abstract

Oral appliances (OA) are one of the leading methods of effective treatment of sleep-related breathing disorders. Obstructive sleep apnea (OSA) is a widespread disturbance in the general population. It is closely associated with many cardiovascular diseases (hypertension, cardiac arrhythmias, chronic heart failure, ischemic heart disease). Timely detection and treatment of OSA is an important task in the process of reducing the number of cardiac complications. Modern devices for the treatment of OSA are custom-made devices which allow to change the position of the mandible and its extension providing personalized treatment of snoring and sleep apnea. Changing the degree of the mandible extension, the OA retains the upper respiratory tract in open position and indirectly stimulates the muscles, determining their tone. The effectiveness of the OA is evaluated by the complete elimination of all respiratory events (snoring, upper airway resistance syndrome, OSA and hypopnea), as well as the influence on the sleep structure and the wakefulness functioning (excessive daytime sleepiness). The effects of OA on cardiovascular diseases are of great importance, as they showed a decrease in both systolic and diastolic blood pressure, as well as a positive effect on the impaired endothelial function. Among all the treatment options, OA take the leading positions, only slightly inferior in effectiveness to noninvasive ventilation, so called CPAP therapy. Regarding the long-term adherence to therapy (which is especially important in the cardiovascular prevention) oral appliances exceed CPAP therapy. Thus, the OA therapy is one of the leading therapeutic directions in modern sleep medicine for obstructive sleep-related breathing disorders.

Key words: obstructive sleep apnea, oral appliances, hypertension, treatment of sleep-related breathing disorders

For citation: Agaltsov MV. Cardiovascular effects of oral appliances in obstructive sleep apnea. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):396–405. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-396-405

Введение

Обструктивное апноэ во время сна (ОАС), распространенность средних и тяжелых форм которого достигают, по эпидемиологическим данным, 49% у мужчин и 23% у женщин в европейской популяции [1], пока еще плохо диагностируется и часто остается нелеченым. По данным различных работ, ОАС может являться причиной артериальной гипертензии, особенно рефрактерной к антигипертензивной терапии формы, а также ассоциировано

с ростом случаев нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца [2, 3]. ОАС вызывает ухудшение качества жизни, дневную сонливость, увеличивает риски дорожно-транспортных происшествий и в целом увеличивает общую и сердечно-сосудистую смертность [3, 4]. В то же время ОАС является модифицируемым фактором риска, поэтому его своевременное выявление и лечение так важны.

Храп в свою очередь — также значимая социальная проблема, которая способствует снижению качества сна и дневного бодрствования человека, который спит рядом [5]. Существуют данные, свидетельствующие о возможном независимом влиянии храпа на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Внутриротовые приспособления или устройства (ВУ) были предложены как лечение нижнечелюстной недостаточности и обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) еще в начале XX века [6]. В наше время ВУ становятся все более распространенным методом лечения ОАС и храпа. Хотя метод неинвазивной вентиляции легких во время сна путем создания положительного давления в ВДП (СРАР-терапия, от англ. continuous positive airway pressure) является наиболее распространенным и эффективным видом лечения ОАС средней и тяжелой форм, использование внутриротовых устройств может быть терапией выбора для многих категорий пациентов [7]. Эти приспособления имеют преимущества перед СРАР-терапией в том, что не требуют при использовании источника электроэнергии и менее громоздки, особенно в путешествии. ВУ хорошо переносятся большинством пациентов, а терапевтическая приверженность может быть выше, чем у больных, проходящих СРАР-терапию [8].

Определение и характеристика внутриротовых устройств

ВУ — это устройства, предназначенные для фиксации нижней челюсти в таком положении, при котором во время сна ВДП пациента постоянно находится в открытом положении [9].

ВУ традиционно включают в себя верхнечелюстные и нижнечелюстные накладки, сделанные из современных биосовместимых материалов. Используемые в современной клинической практике ВУ делятся на серийно сделанные и индивидуальные. Серийные ВУ, широко известные под названием «кипятить и прикусывать» (boil and bite), в основном изготовлены из сборного материала и частично из биосовместимых материалов (рис. 1). В процессе приготовления они модифицируются по челюстным структурам данного пациента, однако характеризуются стабильностью расстояния выдвижения нижней пластины, недолговечностью использования и возникающими побочными эффектами [10]. Из-за того, что терапевтическое расстояние в этом типе устройств не может модифицироваться, эффективная терапия ОАС плохо достижима. Сделанные на заказ ВУ отличаются длительным сроком службы, более удобны для па-

Рисунок 1. Пример серийного внутриротового устройства для лечения храпа и обструктивных нарушений дыхания во сне, изготовленного из сборного материала, без возможности титрации (изменения расстояния между пластинами)



циента. Обязательным условием их использования является достаточное количество здоровых зубов на каждой из челюстей пациента.

В дополнение к тому, что ВУ могут быть изготовленными на заказ или серийно, они могут быть либо титруемы, либо нет (возможность изменения расстояния между пластинами). Титруемые ВУ имеют механизм (обычно в месте соединения двух пластин), который позволяет изменять степень выдвижения нижней челюсти, тем самым делая успех лечения более определенным, полностью нормализуя дыхание (апноэ и храп), и при этом не нарушая качества сна (рис. 2). Механизм выдвижения нижней челюсти считается аналогичным титрованию постоянного положительного давления в ВДП (СРАР-терапия). Нетитруемые устройства удерживают нижнюю челюсть в одном положении, и никакие дальнейшие действия по из-

Рисунок 2. Пример внутриротового устройства для лечения храпа и обструктивных нарушений дыхания во сне, титруемого и сделанного на заказ



менению степени протрузии нижней челюсти невозможны при данном типе терапии (рис. 1) [10]. Именно индивидуальные и титруемые ВУ должны выбираться практикующими врачами в случае лечения ОАС [7]. Существуют также сделанные на заказ и нестандартные ВУ, основа работы которых — выдвижение языка вперед и удерживание его в этом положении, они не рассматриваются в этой статье.

Механизм действия внутриротовых устройств

Как уже говорилось, основной целью терапии нарушений дыхания во сне ВУ являются увеличение и стабилизация ВДП, чтобы размер дыхательных путей был стабильным, и уменьшение их податливости факторам, приводящим к сужению. В дополнение к стабилизации размера дыхательных путей важным также является влияние на функцию мышц, обеспечивающих стабильный просвет дыхательных путей.

Эффективное действие ВУ было изначально подтверждено с помощью цефалометрии. У пациентов, использующих ВУ, было отмечено значимое увеличение размеров ВДП (пространство между мягким нёбом и задней стенкой носоглотки) даже в период бодрствования [11]. Другие способы визуализации (например, компьютерная томография, магнитно-резонансная визуализация) также продемонстрировали увеличение передне-заднего размера ВДП [12, 13] и их объема [14]. Прямая визуализация ротоглотки во время бодрствования при помощи видеоэндоскопии подтверждает, что ВУ увеличивает площадь поперечного сечения дыхательных путей, особенно в пространстве за корнем языка [15].

Что касается влияния ВУ на мышечный тонус, то в одном исследовании было обнаружено, что мышечный тонус *m. genioglossus* увеличивается при использовании ВУ [16]. В другом исследовании также было обнаружено увеличение тонуса подъязычной мышцы при выдвижении вперед нижней челюсти [17]. Хотя количество исследований ограничено, они дают основание предполагать, что активация мышц ВДП при использовании ВУ может вносить весомый вклад в формирование открытия и стабилизации ВДП при лечении ОАС.

Таким образом, ВУ могут увеличивать размер ВДП при правильной титрации, и это имеет большое значение для создания клинического эффекта. К тому же увеличение размера ВДП при использовании ВУ может увеличивать тонус мышц, обеспечивающих проходимость ВДП.

Эффективность внутриротовых устройств

Эффективность лечения ВУ включает в себя их влияние на храп и все формы обструктивных нарушений дыхания во сне, а также их последствия, такие как нарушение архитектуры сна, дневную сонливость и любые другие предполагаемые долгосрочные последствия, в том числе и сердечно-сосудистые осложнения.

Храп

При использовании ВУ у взрослых пациентов с первичным храпом без апноэ опубликованные клинические исследования, в том числе и рандомизированные, в которых храп был оценен при использовании различных устройств, выдвигающих нижнюю челюсть вперед, показывают улучшение у преобладающей части пациентов. В большинстве исследований исчезновение или уменьшение громкости храпа в целом были получены из отчетов пациентов или их партнеров. Был выполнен метаанализ, сравнивающий громкость храпа до и после лечения ВУ по результатам рандомизированных клинических исследований. Результаты показали, что громкость храпа уменьшилась при использовании ВУ — 3,31 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,84–4,77) [18, 19]. У пациентов с храпом и без сформировавшихся дыхательных событий может быть синдром повышенного сопротивления ВДП, который также относится к нарушениям дыхания во сне. Хотя исследований, необходимых для оценки влияния терапии внутриротовыми устройствами, при данной патологии пока не проводилось, можно предположить, что ВУ в этой ситуации могут быть такими же эффективными, как и при храпе.

Нарушения дыхания обструктивного характера (апноэ и гипопноэ)

По данным большого количества исследований, которые проводились у пациентов с разной степенью ОАС при помощи различных типов внутриротовых устройств, было показано, что все они уменьшают степень тяжести апноэ у взрослых пациентов с ОАС. На настоящий момент более тридцати рандомизированных клинических исследований с участием более 1300 пациентов оценивали влияние ВУ на количество апноэ и гипопноэ за час (индекс апноэ/гипопноэ, ИАГ) и установили значимое снижение данного индекса. Был проведен метаанализ по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ), который сравнивал ИАГ до и после лечения с помощью внутриротовых устройств [7]. Среднее снижение ИАГ составило 13,6 событий в час (95% ДИ: от –15,25 до –11,95) при данном типе лечения по сравнению с контролем.

ной группой без лечения. Причем в 25 из этих работ было доложено о сокращении ИАГ более чем на 50 % от исходного значения, что является критерием минимального успешного лечения ОАС [27–37]. Также по данным метаанализа можно предположить, что достижение безопасных и относительно безопасных значений ИАГ (менее 5 событий в час и от 5 до 15 событий в час соответственно) может быть достигнуто у всех пациентов с мягкой и средней степенью ОАС, выбравших данный вид лечения.

Влияние внутриротовых устройств на сердечно-сосудистые заболевания

Из всех возможных влияний на сердечно-сосудистую систему при лечении ОАС методом ВУ на настоящее время наибольшая доказательная база накоплена по отношению к влиянию на артериальное давление (АД). Влияние ВУ на АД в свете расширения использования метода в клинической практике — новый вопрос, который ранее не рассматривался в систематических обзорах [10, 38].

За это время были выполнены несколько РКИ, в которых изучалось влияние терапии ВУ на сердечно-сосудистые проявления, в частности влияние на АД [27, 39–42]. Был проведен метаанализ по всем перечисленным работам. В них оценивалось офисное АД до и после лечения ВУ, sham-терапией (где она была представлена) и в контрольной группе (лечение не проводилось).

Среднее снижение систолического АД (САД) составило 2,09 мм рт. ст. (95 % ДИ: 0,96, 3,22). Было отмечено, что ВУ приводили к большему сокращению диастолического АД (ДАД) со средним снижением, составившим 3,15 мм рт. ст. (95 % ДИ: 2,03, 4,26).

В целом во всех РКИ данный тип лечения сопровождался значимым снижением САД, ДАД и среднего АД. В одной из работ [39] авторами наблюдалось значительное снижение АД при лечении ВУ (среднее снижение ДАД 10,1 мм рт. ст. и среднее снижение САД 4,3 мм рт. ст.) Однако в большинстве других РКИ изменения были гораздо скромнее.

Что касается влияния типа прибора (индивидуальные титруемые или нетитруемые ВУ) на уровень снижения АД, то они использовались в части вышеперечисленных РКИ [21, 27, 40–42]. Анализ полученных данных титруемых ВУ показал умеренное снижение САД на 2,37 мм рт. ст. (95 % ДИ: –3,55, –1,2) по сравнению с общей группой, где тип прибора специально не выделялся, и аналогичное снижение ДАД на 2,7 мм рт. ст. (95 % ДИ: –3,88, –1,67). После длительного лечения (до 4,5 лет наблюдения) Gauthier с коллегами [21] сообщили

о более значительном улучшении уровня ДАД (с исходного уровня $92,0 \pm 3,0$ до $81,9 \pm 2,3$ мм рт. ст.).

Таким образом, ВУ оказывают статистически значимое, но небольшое влияние на снижение АД у взрослых пациентов с ОАС.

Другие возможные воздействия ВУ на сердечно-сосудистые функции изучены менее подробно. Имеются единичные работы, показывающие положительное влияние лечения на эндотелиальную сосудистую функцию [42]. Возможно, отсутствие работ обусловлено тем, что в исследования по оценке лечения обычно включаются пациенты с легкой и средней степенью тяжести ОАС, не имеющие пока заболеваний сердечно-сосудистой системы, для которых лечение ВУ является оптимальным.

Сон и дневная сонливость

Полисомнографическая оценка сна до и после использования ВУ показывает уменьшение общей доли 1-й стадии сна, повышение процентного отношения стадий с высокой представленностью медленных волн (дельта-сон) и REM-сна, снижение фрагментации сна (из-за частых ночных пробуждений) и количества реакций ЭЭГ-активации. Большинство пациентов субъективно отмечают улучшение дневного бодрствования.

В последних практических рекомендациях по использованию ВУ в лечении ОАС приведены данные нескольких рандомизированных клинических исследований, которые показывают преимущества терапии ВУ при оценке дневной сонливости у пациентов с ОАС. В метаанализе из 25 исследований, в которых определялась субъективная дневная сонливость при терапии ВУ, среднее снижение показателей шкалы сонливости по Эпворту (анкетный, субъективный способ оценки дневной сонливости) составило 3,81 (95 % ДИ: 4,39, 3,23) [7]. При детализации этого метаанализа было отмечено, что преимущества в нормализации дневного бодрствования имели те пациенты, которые использовали титруемые приборы [20]. В других исследованиях был показан аналогичный эффект в зависимости от срока использования устройства — период от 3 до 40 месяцев [20, 21].

Побочные эффекты применения внутриротовых устройств и приверженность к лечению

Кратковременные побочные эффекты использования ВУ, которые появляются в первые дни использования, включают чрезмерное слюноотделение и трудности с глотанием при нахождении устройства во рту пациента. Если сухость во рту вызывает беспокойство, так как пациент может дышать только через рот, настоятельно рекомендуется

использовать увлажнитель. Кроме того, для корректного лечения необходимы регулярные последующие встречи с врачом, который инициировал лечение, поскольку необходимо следить за долгосрочным использованием ВУ, его эффективностью и устранять возможные осложнения. Так как не все пациенты при наблюдении используют объективную оценку успешности лечения (полиграфический или полисомнографический контроль сна), врач должен оценивать ночные признаки нарушений дыхания во сне (по данным партнера по сну), дневные симптомы, динамику массы тела, субъективную переносимость лечения (целостность ВУ, их влияние на те структуры полости рта, с которыми оно соприкасается). По данным Ferguson с соавторами (1997), медианное использование лечения в течение первого года составляет 77% ночей [8]. Долгосрочная приверженность к лечению ВУ составляет 76% и представляется достаточно высокой, несмотря на наличие случаев, когда пациенты перестают использовать ВУ из-за побочных эффектов, износа прибора или недостаточной эффективности лечения (сохраняющийся храп или дневная сонливость) [22].

Долгосрочные осложнения включают влияние на зубы (давление устройства на боковые стенки) или развитие у пациента заболевания периодонта. Имеются сообщения о краткосрочных и долгосрочных изменениях прикуса из-за использования ВУ. В одном из исследований сообщалось, что из 70 пациентов у 14,3% не было окклюзионных изменений, у 41,4% были благоприятные изменения прикуса, а у 44,3% была выявлена отрицательная динамика. Среднее время использования ВУ в этой выборке было $7,4 \pm 2,2$ года [23]. Пациенты с глубоким прикусом имеют наименьшее количество побочных проявлений при использовании ВУ [23, 24].

По данным современных источников, приверженность лечению ВУ в целом представляется лучшей, чем при использовании СРАР-терапии у взрослых пациентов с ОАС. Однако значимость этого доказательства низкая. В целом абсолютная разница между средней субъективной степенью приверженности для ВУ была больше на 0,70 (95% ДИ: 0,11, 1,30) часов за ночь, чем приверженность СРАР-терапии [7].

Сравнение с другими видами терапии обструктивного апноэ во сне

Все виды лечения храпа и нарушений дыхания во сне обструктивного типа включают в себя все виды лечения, направленные на стабилизацию проходимости ВДП во сне. К ним относятся трахеостомия, хирургия мягкого нёба и ротоглотки, реконструктивная хирургия лицевого скелета, соз-

дание постоянного положительного давления в ВДП (СРАР-терапия) и медикаментозное лечение [25, 26]. Важным дополнением у пациентов с сочетанием нарушений дыхания во сне и ожирением являются рекомендации по снижению массы тела.

У всех перечисленных методов лечения храпа и ОАС есть существенные ограничения: плохо прогнозируемые ответы на лечение (хирургия мягкого нёба, медикаментозное лечение, снижение массы тела), низкий комплаенс (трахеостомия, отчасти СРАР-терапия), сложность и стоимость лечения (реконструктивная лицевая хирургия) и отказ пациента от лечения (СРАР-терапия).

В этом свете использование ВУ в лечении храпа и ОАС занимает одну из лидирующих позиций благодаря своей эффективности и высокой приверженности к терапии.

Сравнение внутриротовых устройств с другими методами лечения храпа

Так как прямые сравнения использования ВУ с другими методами лечения храпа ранее не публиковались, сравнение разных работ может привести к ошибкам в оценке эффективности различных видов лечения. Учитывая этот фактор, критерии сравнения ВУ и другой терапии должны базироваться на данных об эффективности лечения, наличии и частоте осложнений, а также стоимости лечения.

Для лечения храпа помимо ВУ возможной методикой выбора является хирургическое вмешательство на мягком нёбе (в настоящее время увулопалатофарингопластика (УПФП)). Лечение ринита и носовой обструкции, рекомендации по снижению массы тела и ограничению алкоголя в данной ситуации рассматриваются как важное, но все же дополнение к вышеперечисленным процедурам. УПФП уменьшает интенсивность храпа в ранний послеоперационный период у 90% пациентов, этот показатель аналогичен использованию ВУ. Основной проблемой при выборе ВУ является соблюдение режима пользования. С другой стороны, рецидив храпа (будет снижать эффективность лечения) в поздний послеоперационный период в научных публикациях никогда не оценивался, хотя присутствует, поскольку рецидив ОАС в таких случаях хорошо документирован [44]. Осложнения относительно редки в обоих методах лечения, но менее тяжелые в случаях использования ВУ [45].

Таким образом, внутриротовая терапия и нёбная хирургия предлагают схожее по эффективности лечение для первичного храпа, но преимущества использования ВУ с точки зрения стоимости, возможных побочных эффектов и эффективности в отдаленном периоде очевидны.

Хотя CPAP-терапия не рекомендована как метод выбора в лечении храпа, существует одно РКИ, отражающее сравнение ВУ и CPAP в этом вопросе [46]. Авторы отметили, что ВУ превосходит CPAP в улучшении качества сна среди партнеров по сну. Сами пациенты в этом исследовании также предпочли пользоваться ВУ для длительного лечения храпа.

Сравнение внутриротовых устройств с другими методами лечения обструктивного апноэ во сне

Прямое сравнение терапии при помощи различных типов ВУ (серийных и выполненных на заказ, титруемых и нетитруемых) между собой и с основными видами лечения ОАС (CPAP-терапия) в настоящее время показано в практических рекомендациях 2015 года [7]. Оно выполнено на ограниченном количестве пациентов, и в этих работах не учитывалась степень тяжести ОАС. Метаанализы, выполненные с использованием этого ограниченного материала, свидетельствуют о том, что как ВУ, так и CPAP-терапия могут значительно уменьшить ИАГ на всех уровнях тяжести ОАС у взрослых пациентов. Использование CPAP-терапии уменьшает количество дыхательных событий больше, чем ВУ у взрослых пациентов с ОАС. Анализ проводился по РКИ, в которых оценивали около 500 включенных пациентов с применением ВУ и столько же с применением CPAP-терапии для оценки влияния этих устройств на ИАГ [8, 28, 32–34, 40–42, 47–52].

По данным этих работ, среднее снижение ИАГ составило на 6,24 эпизода в час (95 % ДИ: 8,14, 4,34] больше при CPAP-терапии, чем при ВУ. Отдельные работы [32] оценивали эффективность ВУ против CPAP-терапии в течение 2-месячного периода лечения. Авторы отмечают полную ремиссию (сокращение ИАГ до < 5 событий/час) у 73,2 % пациентов с CPAP-терапией и только у 42,8 % пациентов с ВУ. В другом исследовании для пациентов с умеренным и тяжелым ОАС шансы нормализации ИАГ были значительно выше при лечении при помощи CPAP-терапии [52]. В РКИ [47] шансы на достижение целевого показателя ИАГ < 10 эпизодов в час сна (фактическая нормализация дыхания во сне) у пациентов с тяжелой степенью ОАС были значительно больше при CPAP-терапии, чем при использовании ВУ. Эти выводы отразились в современной версии рекомендаций по использованию ВУ, где говорится, что CPAP-терапия остается терапией выбора для лечения пациентов с тяжелым ОАС. Терапию внутриротовыми приспособлениями следует использовать у пациентов

с тяжелой формой ОАС, которые либо отказались, либо не переносят CPAP-терапию после пробной титрации [7].

Остальные показатели успешности лечения (показатели сатурации крови, структуры ночного сна и ее нарушений (индекс ЭЭГ-активации), эффективность ночного сна, уровень дневного бодрствования (дневная сонливость, качество жизни)) не показали значимого преимущества CPAP-терапии перед ВУ. Кроме того, приверженность к лечению ВУ была лучше в целом, чем к CPAP-терапии у взрослых пациентов с ОАС, однако с низким качеством доказательств, а побочные эффекты, которые заставляют пациентов отказываться от лечения при использовании ВУ, были выражены реже, чем при лечении CPAP-аппаратом, качество доказательств — среднее [7].

Что касается сравнения ВУ с другими методами лечения обструктивных нарушений (УПФП, лицевая реконструкция, стратегия снижения массы тела, медикаментозная терапия), существуют только единичные работы без рандомизации групп. Например, в работе по оценке снижения массы тела эффект сравниваемого ВУ реализуется быстрее и скорость достижения нормального дыхания во сне выше [53].

Как видно из сравнения эффекта ВУ, прежде всего со CPAP-терапией, терапия внутриротовыми приборами в целом не уступает CPAP-терапии, кроме некоторых ситуаций (более низкое снижение ИАГ при тяжелых формах ОАС), и является приемлемой альтернативой CPAP-терапии.

Современные рекомендации по использованию внутриротовых устройств в лечении храпа и обструктивного апноэ во сне

Ведущим показателем, на основании чего обычно определяется успех лечения нарушений дыхания во сне, является полное или частичное сокращение количества различных дыхательных событий (минимальное сокращение на 50 % от исходного количества, максимально — полная нормализация индекса дыхательных событий менее 5 эпизодов за час сна). Оценка других факторов, которые могут быть использованы для прогнозирования успеха лечения у взрослых с ОАС, пока, к сожалению, основана на ограниченных доказательствах. В частности, ранее существовали разрозненные свидетельства успешности использования ВУ у молодых людей, преимущественно женщин, без увеличенного индекса массы тела и с определенными цефалометрическими характеристиками. К сожалению, пока они не получили убедительных доказательств по данным последних метаанализов.

Сила каждой рекомендации по лечению ОАС при помощи ВУ, которые приводятся ниже, была установлена не только на основе данных доказательной медицины, но и с учетом таких факторов, как стоимость лечения, выбор метода лечения самим пациентом и влияние других факторов.

Исходя из вышеперечисленного, современные рекомендации [7] по выбору лечения внутриротовыми устройствами предполагают лечить постоянный храп без сопутствующего апноэ при помощи ВУ. В случаях наличия доказанных нарушений дыхания во сне рекомендуется применять титруемые и сделанные индивидуально устройства и лечить ими тех пациентов, которым по разным причинам не подошел метод СРАР-терапии или они сами от него отказались. Процедуру должен проводить квалифицированный стоматолог для определения правильности подбора ВУ, а также выявления и своевременного устранения возможных побочных эффектов. В дальнейшем специалисты медицины сна должны проводить пациентам регулярные полиграфические исследования сна, чтобы оценить и скорректировать эффективность лечения, а также совместно со стоматологом регулярно проводить повторные визиты для оценки состояния устройства, качества лечения и возникновения возможных побочных эффектов.

Таким образом, метод лечения обструктивных нарушений дыхания ВУ доказал свою приемлемость и должен получить широкое практическое применение в клинической практике нашего здравоохранения. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для уточнения отдельных аспектов эффективности его применения у больных ОАС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310–8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
2. Javaheri S, Drager LF, Lorenzi-Filho G. Sleep and cardiovascular disease: present and future. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practices of Sleep Medicine*. 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017;1222–8.
3. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *J Am Med Assoc*. 2000;283(14):1829–36.
4. Beninati W, Harris CD, Herold DL, Shepard JW Jr. The effect of snoring and obstructive sleep apnea on the sleep quality of bed partners. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(10):955–8.
5. Hu FB, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rimm EB, Speizer FE et al. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):308–13.
6. Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child*. 1934;48:541–7.
7. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773–827. doi:10.5664/jcsm.4858
8. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, al-Majed S, Love LL, Fleetham JA. A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea. *Thorax*. 1997;52(4):362–8.
9. Cartwright RD. Predicting response to the tongue retaining device for sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol*. 1985;111(6):385–8.
10. Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006;29(2):244–62.
11. Bonham PE, Currier GF, Orr WC. The effect of a modified functional appliance on obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1988;94(5):384–92.
12. Esaki K, Kanegae H, Uchida T, Mizuma H, Sakamoto T, Kameyama T. Treatment of sleep apnea with a new separated type of dental appliance (mandibular advancing positioner). *Kurume Med J*. 1997;44(4):315–19.
13. Gale DJ, Sawyer RH, Woodcock A, Stone P, Thompson R, O'Brien K. Do oral appliances enlarge the airway in patients with obstructive sleep apnoea? A prospective computerized tomographic study. *Eur J Orthod*. 2000;22(2):159–68.
14. Cobo J, Canut JA, Carlos F, Vijande M, Llamas JM. Changes in the upper airway of patients who wear a modified functional appliance to treat obstructive sleep apnea. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg*. 1995;10(1):53–7.
15. Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe A. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax*. 1999;54(11):972–7.
16. Yoshida K. Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *J Prosthet Dent*. 1998;79(5):537–44.
17. Tsuiki S, Ono T, Kuroda T. Mandibular advancement modulates respiratory-related genioglossus electromyographic activity. *Sleep Breath*. 2000;4(2):53–8.
18. Johnston CD, Gleadhill IC, Cinnamon MJ, Gabbey J, Burden DJ. Mandibular advancement appliances and obstructive sleep apnoea: a randomized clinical trial. *Eur J Orthod*. 2002;24(3):251–62.
19. Cooke ME, Battagel JM. A thermoplastic mandibular advancement device for the management of non-apnoeic snoring: a randomized controlled trial. *Eur J Orthod*. 2006;28(4):327–38.
20. Blanco J, Zamarrón C, Abeleira Pazos MT, Lamela C, Suarez Quintanilla D. Prospective evaluation of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2005;9(1):20–5. doi:10.1007/s11325-005-0003-4
21. Gauthier L, Laberge L, Beaudry M, Laforte M, Rompré PH, Lavigne GJ. Mandibular advancement appliances remain effective in lowering respiratory disturbance index for 2.5–4.5 years. *Sleep Med*. 2011;12(9):844–9. doi:10.1016/j.sleep.2011.05.004
22. Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest*. 2004;125(4):1270–78.

23. Almeida FR, Lowe AA, Otsuka R, Fastlicht S, Farbood M, Tsuiki S. Long-term sequelae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients: Part 2. Study-model analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(2):205–13. doi:10.1016/j.ajodo.2005.04.034
24. Marklund M. Predictors of long-term orthodontic side effects from mandibular advancement devices in patients with snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(2):214–21. doi:10.1016/j.ajodo.2005.10.004
25. Hoekema A, Stegenga B, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Meinesz AF, de Bont LG. Obstructive sleep apnea therapy. *J Dent Res.* 2008;87(9):882–7. doi:10.1177/154405910808700917
26. Kryger MH. Management of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992;13(3):481–92.
27. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):743–8. doi:10.1164/rccm.200203-208OC
28. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration.* 2011;81(5):411–9. doi:10.1159/00031959529. Bloch KE, Iseli A, Zhang JN, Xie X, Kaplan V, Stoeckli PW et al. A randomized, controlled crossover trial of two oral appliances for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):246–51. doi:10.1164/ajrccm.162.1.9908112
30. Campbell AJ, Reynolds G, Trengrove H, Neill AM. Mandibular advancement splint titration in obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath.* 2009;13(2):157–62. doi:10.1007/s11325-008-0230-6
31. Deane SA, Cistulli PA, Ng AT, Zeng B, Petocz P, Darendeliler MA. Comparison of mandibular advancement splint and tongue stabilizing device in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2009;32(5):648–53.
32. Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2009;34(4):914–20. doi:10.1183/09031936.00148208
33. Hoekema A, Stegenga B, Bakker M, Brouwer WH, de Bont LG, Wijkstra PJ et al. Simulated driving in obstructive sleep apnoea-hypopnoea; effects of oral appliances and continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2007;11(3):129–38. doi:10.1007/s11325-006-0093-7
34. Hoekema A, Stel AL, Stegenga B, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, van Driel MF et al. Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med.* 2007;4(4Pt2):1153–62. doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00341.x
35. Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1457–61. doi:10.1164/ajrccm.163.6.2004213
36. Naismith SL, Winter VR, Hickie IB, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2005;1(4):374–80.
37. Zhou J, Liu YH. A randomised titrated crossover study comparing two oral appliances in the treatment for mild to moderate obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Oral Rehabil.* 2012;39(12):914–22. doi:10.1111/joor.12006
38. Chan A, Cistulli PA. Oral appliance treatment of OSA. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(6):591–596. doi:10.1097/MCP.0b013e3283319b12
39. Gauthier L, Laberge L, Beaudry M, Laforte M, Rompré PH, Lavigne GJ. Efficacy of two mandibular advancement appliances in the management of snoring and mild-moderate sleep apnea: a cross-over randomized study. *Sleep Med.* 2009;10(3):329–36. doi:10.1016/j.sleep.2008.03.011
40. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):656–64. doi:10.1164/rccm.200311-1571OC
41. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):879–87. doi:10.1164/rccm.201212-2223OC
42. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med.* 2009;10(7):746–52. doi:10.1371/journal.pone.0122091
43. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981;89(6):923–34.
44. Koopman CF Jr, Moran WB. Surgical management of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990;23(4):787–808.
45. Larsson H, Carlsson-Nordlander B, Svanborg E. Long-time follow-up after UPPP for obstructive sleep apnea syndrome. Results of sleep apnea recordings and subjective evaluation 6 months and 2 years after surgery. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1991;111(3):582–90.
46. Robertson S, Murray M, Young D, Pilley R, Dempster J. A randomized crossover trial of conservative snoring treatments: mandibular repositioning splint and nasal CPAP. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(3):283–88. doi:10.1016/j.otohns.2007.11.004
47. Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Ruehle KH. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2002;122(2):569–75.
48. Aarab G, Lobbezoo F, Heymans MW, Hamburger HL, Naeije M. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2011;82(2):162–8. doi:10.1159/000324580
49. Engleman HM, McDonald JP, Graham D, Lello GE, Kingshott RN, Coleman EL et al. Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(6):855–9. doi:10.1164/rccm.2109023
50. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest.* 1996;109(5):1269–75.
51. Tan YK, L'Estrange PR, Luo YM, Smith C, Grant HR, Simonds AK et al. Mandibular advancement splints and continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized cross-over trial. *Eur J Orthod.* 2002;24(3):239–49.
52. Holley AB, Lettieri CJ, Shah AA. Efficacy of an adjustable oral appliance and comparison with continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2011;140(6):1511–6. doi:10.1378/chest.10-2851
53. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction: results of clinical research trials. *Ann Intern Med.* 1993;119(7Pt2):688–93.

Информация об авторе

Михаил Викторович Агальцов — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Author information

Mikhail V. Agaltsov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-085

Влияние интенсивной терапии аторвастатином на сосудистую ригидность и липидный профиль у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

В. Э. Олейников, Е. А. Мельникова, А. А. Хромова,
Л. И. Салямова, О. Г. Квасова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Пенза, Россия

Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич,
Медицинский институт ФГБОУ
ВО ПГУ Минобрнауки России,
ул. Лермонтова, д. 28, Пенза,
Россия, 440026.
Тел.: +7(8412)56–18–61.
E-mail: oleynikof@gmail.com

Статья поступила в редакцию
19.09.17 и принята к печати 08.12.17.

Резюме

Цель исследования — оценить влияние 24-недельной терапии аторвастатином на липидный профиль и структурно-функциональные свойства магистральных сосудов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с однососудистым гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий. **Материалы и методы.** В исследование включено 85 больных ИМпST в возрасте от 33 до 66 лет ($51,9 \pm 9,3$ года), из них 75 мужчин (88%) и 10 женщин (12%). Критериями включения являлись: возраст от 30 до 70 лет, подтвержденный по электрокардиограмме ИМпST, повышение уровня тропонина I и креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) в диагностически значимом диапазоне, наличие по результатам коронароангиографии гемодинамически значимого сужения инфарктсвязанной артерии, стеноз других артерий не более 50% (ствола левой коронарной артерии — не более 30%). Больным проводили расширенное лабораторно-инструментальное обследование на момент включения в исследование (7–9-е сутки от начала заболевания) и через 24 недели терапии. Изучали параметры липидного обмена, а также структурно-функциональные свойства артерий при помощи ультразвукового исследования общих сонных артерий на ультразвуковом сканере MyLab 90 (Esaote, Италия). Методом аппланационной тонометрии с использованием прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) проводили измерение параметров центрального давления. **Результаты.** По результатам биохимического анализа крови у больных группы сравнения через 24 недели лечения выявлено снижение общего холестерина на 26%, липидов низкой плотности — на 40,5% и высокой плотности — на 3%. У пациентов, получающих аторвастатин в дозе 80 мг/сутки, получено снижение аналогичных показателей на 45%, 55% и 14% соответственно. По данным анализа параметров локальной ригидности, в группе терапии меньшей дозой аторвастатина не выявлено динамики толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), но отмечено позитивное влияние на коэффициент поперечной растяжимости — DC, который увеличился на 25% ($p < 0,05$). Также в указанной когорте пациентов отмечен прирост locPsys , locPdia в среднем на 5,4 и 3,6 мм рт. ст. соответственно и индекса аугментации в 3,5 раза ($p < 0,05$). Анализ ТКИМ сонных артерий в группе высокодозовой терапии аторвастатином продемонстрировал ее регресс через 24 недели на 11% ($p < 0,05$). Коэффициент

поперечной податливости СС на фоне лечения увеличился на 11 % ($p < 0,05$), индексы жесткости α и β снизились на 11 % и 13 % соответственно ($p < 0,05$). Также выявлено уменьшение скорости распространения пульсовой волны, измеренной локально в сонных артериях, на 6 % ($p < 0,05$). Давление (АР) и индекс (Aix) аугментации увеличились через 6 месяцев терапии в 3 раза ($p < 0,05$). **Заключение.** В настоящем исследовании выявлен более значимый регресс параметров липидного профиля у пациентов, получавших максимальную суточную дозу препарата по сравнению с контрольной группой. Полученные в настоящем наблюдении результаты согласуются с данными Американской ассоциации кардиологов о том, что терапия высокими дозами статинов позволяет снизить уровень липидов низкой плотности более чем на 50 % от исходных значений. С помощью радиочастотного анализа ультразвукового сигнала (эхотрекинга) нами проанализированы параметры жесткости α и β , коэффициенты податливости и растяжимости, которые отражают ригидность сосудистой стенки независимо от уровня давления в артерии. При сравнении двух схем терапии аторвастатином выявлено более выраженное благоприятное влияние интенсивной терапии на жесткость сонных артерий.

Ключевые слова: сосудистая ригидность, эхотрекинг, аппланационная тонометрия, радиочастотный анализ ультразвукового сигнала, аторвастатин

Для цитирования: Олейников В. Э., Мельникова Е. А., Хромова А. А., Салымова Л. И., Квасова О. Г. Влияние интенсивной терапии аторвастатином на сосудистую ригидность и липидный профиль у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):406–415. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-406-415

The effect of intensive therapy of atorvastatin on vascular rigidity and lipid profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

V. E. Oleynikov, E. A. Melnikova, A. A. Khromova,
L. I. Salyamova, O. G. Kvasova
Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author:
Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
28 Lermontov street, Penza,
440026 Russia.
Phone: +7(8412)56–18–61.
E-mail: oleynikof@gmail.com

*Received 19 September 2017;
accepted 8 December 2017.*

Abstract

Objective. To evaluate the effect of 24-week atorvastatin therapy on the lipid profile, structure and functions of the large arteries in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with single-vessel hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries. **Design and methods.** We enrolled 85 patients with STEMI aged 33 to 66 years ($51,9 \pm 9,3$ years), 75 men (88 %), and 10 women (12 %). Inclusion criteria were: age from 30 years to 70 years, STEMI confirmed by electrocardiogram and increased troponin I and creatine kinase-MB, the presence of a significant stenosis of the infarct-related artery, stenosis of other arteries less than 50 %, and the stenosis of the trunk of the left coronary artery less than 30 %. Patients underwent laboratory (lipids) and instrumental examination at baseline (7–9 days from the symptoms onset) and 24 weeks after the

therapy was started. We assessed carotid atherosclerosis by the ultrasound scanner MyLab 90 (“Esaote”, Italy). Central pressure parameters and arterial stiffness were evaluated using the applanation tonometry (SphygmoCor, “AtCorMedical”, Australia). **Results.** After 24 weeks of treatment patients from the control group demonstrated a decrease in total cholesterol by 26 %, low density lipoproteins — by 40,5 % and high density lipoproteins — by 3 %. Patients receiving atorvastatin 80 mg/day showed similar reduction of the parameters: by 45 %, 55 % and 14 %, respectively. Patients who took lower dose of atorvastatin showed no change in intima-media thickness (IMT), but there was a positive change of the coefficient of transverse extensibility — DC, which increased by 25 % ($p < 0,05$). In the same cohort of patients, locPsys and locPdia increased by 5,4 and 3,6 mm Hg, respectively, and there was a 3,5-fold increase in the augmentation index ($p < 0,05$). In the group of high-dose atorvastatin therapy carotid IMT decreased by 11 % after 24 weeks ($p < 0,05$). The coefficient of transverse compliance (CC) increased by 11 % ($p < 0,05$), the stiffness indices α and β significantly decreased by 11 % and 13 %, respectively ($p < 0,05$). There was also a decrease in pulse wave velocity (PWV) measured locally in the carotid arteries by 6 % ($p < 0,05$). We found a 3-fold increase in augmentation pressure (AP) and augmentation index (Aix) after 6 months of therapy ($p < 0,05$). **Conclusions.** Patients who receive the maximum daily dose of atorvastatin develop a more significant improvement of lipid profile compared to the control group. Our results are consistent with the statement of the American Association of Cardiologists proving that high-dose statin therapy can reduce the level of low density lipids by more than 50 % compared to the baseline values. Using the radiofrequency analysis of the ultrasound signal (echotracking), we analyzed the stiffness parameters α and β , the compliance and distensibility coefficients, which reflect the vascular wall rigidity, regardless of the arterial pressure level. When comparing two schemes of atorvastatin therapy, intensive therapy showed a more evident favourable effect on carotid stiffness.

Key words: arterial stiffness, echotracking, applanation tonometry, radio-frequency analysis of ultrasonic signal, atorvastatin

For citation: Oleynikov VE, Melnikova EA, Khromova AA, Salyamova LI, Kvasova OG. The effect of intensive therapy of atorvastatin on vascular rigidity and lipid profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):406–415. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-406-415

Введение

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции среди основных причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения в развитых странах [1]. Атеросклероз артерий эластического и мышечного типа затрагивает различные сосудистые бассейны. Вовлечение венечных артерий приводит к ишемической болезни сердца (ИБС) [2], которая остается основной причиной смертности, в частности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) [3].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ИБС, продолжительность и качество жизни после ОИМ остаются важной проблемой современной кардиологии. По результатам исследования GRACE, около 12 % больных после ОИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) умирают в течение 6 месяцев [4]. По данным исследования ЛИС, при среднем сроке наблюдения 1–3 года смертность от ОИМ достигает 22,5 % [5]. Таким образом, актуальным является поиск оптимальных методов фармакологической модификации функции левого желудочка и стабилизации атеросклеротических бляшек, что непосредственно влияет на отдаленный прогноз заболевания и обуславливает необходимость совершенствования вторичной профилактики ИМпST.

В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) выявлено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне терапии статинами [1]; их результаты легли в основу современных рекомендаций по диагностике и лечению ИБС [6]. Аторвастатин — синтетический статин третьего поколения, убедительно продемонстрировавший возможность эффективного лечения дислипидемии [7, 8]. Согласно Европейским рекомендациям, лечение аторвастатином следует начинать в первые 24–96 часов с развития ОИМ в дозе 40–80 мг [6, 9, 10].

Эффективность аторвастатина при ИБС обусловлена как нормализацией липидного обмена, так и множеством плеiotропных эффектов: антиоксидантным, противовоспалительным, антитромботическим действием, стабилизацией атеросклеротических бляшек, воздействием на процессы ремоделирования миокарда [11].

Цель настоящего исследования — оценить влияние 24-недельной терапии аторвастатином на липидный профиль и структурно-функциональные свойства магистральных сосудов у больных ИМпST с однососудистым гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий.

Материалы и методы

В рандомизированное, открытое, одноцентровое, проспективное, контролируемое клиническое исследование включено 85 больных ИМпСТ в возрасте от 33 до 66 лет ($51,9 \pm 9,3$ года), из них 75 мужчин (88 %) и 10 женщин (12 %). Критериями включения являлись: возраст от 30 до 70 лет, подтвержденный по электрокардиограмме ИМпСТ, и повышение уровня тропонина I и креатинфосфокиназы-MB (КФК-MB) в диагностически значимом диапазоне, наличие по результатам коронароангиографии гемодинамически значимого сужения одной коронарной артерии (инфаркт-связанная артерия), стеноз других артерий не более 50 % (ствола левой коронарной артерии — не более 30 %). Критериями исключения являлись: ОИМ в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, сахарный диабет 1-го типа, инсулинозависимый сахарный диабет 2-го типа, острые нарушения мозгового кровообращения за последние 6 месяцев, хроническая болезнь почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), неконтролируемая артериальная гипертензия, активные заболевания печени или повышение активности трансаминаз неясного генеза (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), печеночная недостаточность. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России.

Наличие ИБС в анамнезе диагностировано у 15 человек (17,6 %), длительность заболевания составила около 9 месяцев (от 1 месяца до 3,5 года). Сопутствующая гипертоническая болезнь 1–2-й степени зарегистрирована у 45 больных (53 %), средняя ее продолжительность в группе составила 5 (4; 10) лет. До включения в исследование лишь 8 человек (18 %) постоянно принимали антигипертензивные препараты, 13 пациентов лечились нерегулярно (29 %) и 24 больных (53 %) терапию не получали. У 2 пациентов был диагностирован сахарный диабет 2-го типа.

В соответствии со стандартами лечения ИМпСТ, на момент включения в исследование пациенты получали: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 81 %, β -адреноблокаторы — 77 %, 10 % — антагонисты кальция, 21 % — диуретики, 9 % — нитраты, 100 % — ингибиторы агрегации тромбоцитов, 97 % — аспирин, 94 % — антикоагулянты (гепарин). Диагностические процедуры в рамках исследования проводили без отмывочного периода, с сохранением полного объема ранее назначенной по поводу ИМпСТ и гипертонической болезни терапии.

Больные были рандомизированы методом генерации случайных чисел в две группы. Первой

группе сравнения (С) был назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут, основная группа (О) получала аторвастатин — 80 мг/сут. В группу С было включено 46 больных (41 мужчина и 5 женщин), средний возраст $51,2 \pm 9,5$ года, рост — 174 (170; 177) см, индекс массы тела (ИМТ) — $26,3 \pm 4,3$ кг/м², среднее систолическое артериальное давление (САД) — $113,1 \pm 10,4$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — 70 (65; 75) мм рт. ст. Вторую (О) составили 39 человек (36 мужчин и 3 женщины), в возрасте $52,7 \pm 8,2$ года, рост — $173,4 \pm 7,4$ см, ИМТ — $27,8 \pm 4,2$ кг/м², уровень офисного САД — $116,4 \pm 9,5$ мм рт. ст., ДАД — 75 (65; 80) мм рт. ст. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, росту, ИМТ, уровню офисного артериального давления.

Всем больным проводили расширенное лабораторно-инструментальное обследование на момент включения в исследование (7–9-е сутки от начала заболевания) и через 24 недели терапии. Биохимические показатели крови определяли с помощью прибора OLYMPUS AU400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония); изучали общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ). Структурно-функциональные свойства артерий оценивали при помощи ультразвукового исследования общих сонных артерий (ОСА) на ультразвуковом сканере MyLab 90 (Esaote, Италия), используя высокочастотный датчик (13–14 МГц). Измерения проводили согласно требованиям Мангеймского протокола [12], используя продольную проекцию сосуда, на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации ОСА, с применением технологии анализа радиочастотной (РЧ) составляющей ультразвукового сигнала (radiofrequency, RF), включающей две программы: RF-QIMT и RF-QAS. Приложение RF-QIMT (Quality Intim Media Thickness) позволяет с высокой точностью измерить толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) и диаметр ОСА (ДОСА), что основано на обработке огибающей РЧ-сигнала на участке, соответствующем эхо-сигналу от задней стенки артерии. Измерения проводятся автоматически в режиме реального времени. Для обеспечения достоверности полученных данных предусмотрены контрольные характеристики (стандартное отклонение) [13].

Программа RF-QAS (Quality Arterial Stiffness) позволяет оценить локальные параметры артериального давления и сосудистой жесткости. Изучали следующие параметры локальной каротидной жесткости: QIMT — ТКИМ (μм), locPsys — систолическое давление в сонной артерии, locPdia — локальное диастолическое давление, P (T1) — давление в локальной точке (мм рт. ст.), DC — коэффициент

поперечной растяжимости, CC — коэффициент поперечной податливости, индексы жесткости α , β , аугментации (Aix , %), AP — давление аугментации (мм рт. ст.), локальную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, PWV , м/с) в сонной артерии [13].

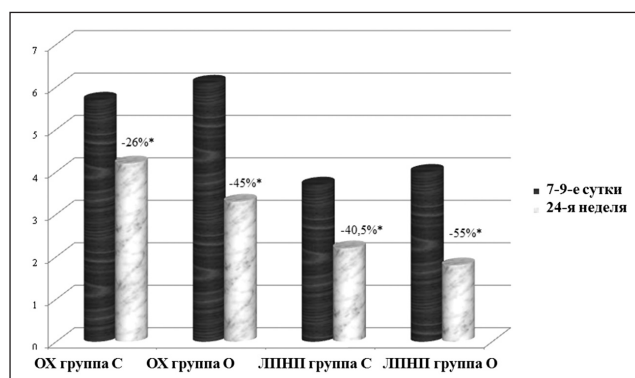
Методом аппланационной тонометрии с использованием прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) измеряли параметры центрального давления (систолическое аортальное давление — САДао, диастолическое — ДАДао, пульсовое — ПАДао, среднее гемодинамическое артериальное давление в аорте — СрАДао). С помощью программы PWV при последовательной записи пульсовых волн с общей сонной и бедренной артерий синхронно с каналом электрокардиограммы анализировали скорость распространения пульсовой волны в аорте (каротидно-феморальная СРПВ) [14, 15].

Для обработки результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0 (StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при правильном распределении, для анализа применяли параметрический критерий t -тест Стьюдента. При непараметрическом распределении показатели отражены как Me (Q 25%; Q 75%). Сравнение данных проводилось с помощью критерия U Манна–Уитни.

Результаты

В группе С через 24 недели лечения выявлено снижение общего ОХС на 26 %, ЛПНП — на 40,5 % и ЛПВП — на 3 %. У пациентов, получающих аторвастатин в дозе 80 мг/сут, получено снижение ОХС на 45 % за счет уменьшения ЛПНП на 55 % и ЛПВП на 14 % (рис.).

Рисунок. Динамика показателей липидного профиля у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в группах сравнения



Примечание: ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — значимые отличия между показателями на 7–9-е сутки и последующими визитами (* — $p < 0,01$).

При более детальном анализе липидного профиля выявлено, что частота достижения целевых значений ЛПНП на фоне приема аторвастатина 20 мг составила 19 %, а в группе О — 61 % ($p < 0,05$).

По данным РЧ-анализа параметров локальной ригидности ОСА, в группе С не выявлено динамики ТКМ, но отмечено позитивное влияние на коэффициент поперечной растяжимости — DC , увеличился на 25 % ($p < 0,05$). Также в указанной когорте пациентов отмечен прирост $locPsys$, $locPdia$ в среднем на 5,4 и 3,6 мм рт. ст. соответственно, величины P ($T1$) на 5 %, AP в 3 раза и Aix в 3,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Анализ ТКМ ОСА в группе высокодозовой терапии аторвастатином продемонстрировал регресс ТКМ через 24 недели на 11 % ($p < 0,05$). Коэффициент поперечной податливости CC на фоне лечения увеличился на 11 % ($p < 0,05$), индексы жесткости α и β снизились на 11 % и 13 % соответственно. Также выявлено уменьшение PWV , измеренной локально в сонных артериях, на 6 % ($p < 0,05$). AP и Aix увеличились через 6 месяцев терапии в 3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

По результатам аппланационной тонометрии у больных группы С отмечено увеличение параметров центрального АД (САДао на 7 %, ПАДао на 14 %, $p < 0,05$) (табл. 2). В группе О выявлен прирост САДао на 5 % и ПАДао на 18 %. При этом в обеих группах отсутствовала динамика показателей на уровне лучевой артерии. Также прием высоких доз аторвастатина показал статистически значимое снижение СРПВ на участке от сонной к бедренной артерии ($p < 0,05$) (табл. 2).

Обсуждение

В РКИ показано, что терапия статинами приводила к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности [16, 17]. По результатам исследования GRACE, снижение ЛПНП на 46 %, ТГ на 31 % сопровождалось уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 50 % ($p = 0,0001$), а общей смертности — на 43 % ($p = 0,0021$) [18].

В биохимическом анализе крови в настоящем исследовании выявлен более значимый регресс параметров липидного профиля у пациентов группы О, получавших максимальную суточную дозу препарата по сравнению с группой сравнения.

Данные метаанализа, включавшего 90056 пациентов в 14 РКИ, подтверждают выраженное положительное влияние нормализации параметров липидного обмена при лечении статинами на отдаленный прогноз. Выявлено, что регресс ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к снижению общей

Таблица 1

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ
В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ**

Показатель	Группа С (n = 46)		Группа О (n = 39)	
	7–9-е сутки	24-я неделя	7–9-е сутки	24-я неделя
ТКИМ, $\mu\text{м}$	702,8 $\pm$ 154,0	707,2 $\pm$ 166,1	756,6 $\pm$ 134,2	670,9 $\pm$ 128,9*
DC, 1/кПа	0,02 (0,015; 0,02)	0,025 (0,015; 0,025)	0,02 (0,015; 0,025)	0,02 (0,015; 0,025)
CC, $\text{mm}^2/\text{кПа}$	0,89 $\pm$ 0,3	0,95 (0,78; 1,15)	0,85 (0,63; 1,12)	0,94 (0,79; 1,13)*
Индекс α	4,3 (3,5; 5,7)	3,8 (3,3; 4,6)	4,5 (3,7; 6,2)	4,0 (3,0; 5,1)*
Индекс β	8,8 (7,3; 11,2)	7,8 (6,0; 9,3)	9,3 (7,5; 12,5)	8,1 (6,0; 10,4)*
PWV, м/с	7,0 $\pm$ 1,8	6,4 (6,0; 7,4)	7,2 (6,3; 8,7)	6,8 (5,8; 7,2)*
locPsys, мм рт. ст.	103,4 (93,6; 14,1)	108,8 (101,7; 19,5)*	107,7 (100,9; 115)	105,7 (99,9; 115,7)
locPdia, мм рт. ст.	70 (60; 75)	73,6 $\pm$ 9,97*	75 (65; 80)	70 (70; 80)
P (T1), мм рт. ст.	95,3 (88,9; 107,9)	99,7 (93,4; 108,4)*	100,9 (95,3; 107,9)	100,3 (94,2; 106,9)
AP, мм рт. ст.	1,5 (0,07; 4,4)	4,4 (2,5; 8,3)*	1,7 (0,6; 3,1)	4,9 $\pm$ 3,6*
Aix, %	1,2 (0; 4)	4,2 (2,5; 8,5)*	1,06 (–0,14; 2,6)	4,9 (2,3; 6,3) *

Примечание: ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; * — значимые отличия между показателями на 7–9-е сутки и через 24 недели (* — $p < 0,05$).

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АППЛАНАЦИОННОЙ ТОНОМЕТРИИ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

Показатель	Группа С (n = 46)		Группа О (n = 39)	
	7–9-е сутки	24-я неделя	7–9-е сутки	24-я неделя
САДао, мм рт. ст.	101 $\pm$ 9,4	109,1 $\pm$ 12,0*	103,9 $\pm$ 9,8	109,3 $\pm$ 9,9*
ДАДао, мм рт. ст.	71 (66; 80)	71,5 (71; 81)	76 (66; 86)	76,4 $\pm$ 9,4
СрАДао, мм рт. ст.	84,8 $\pm$ 7,6	85,7 $\pm$ 9,6	88,2 $\pm$ 8,9	90,5 $\pm$ 8,7
ПАДао, мм рт. ст.	29,4 $\pm$ 6,2	34,2 $\pm$ 8,1*	27,0 (24; 31)	32,9 $\pm$ 7,5*
САДлуч, мм рт. ст.	113,1 $\pm$ 10,4	115 (110; 125)	116,4 $\pm$ 9,5	117,8 $\pm$ 10,1
ДАДлуч, мм рт. ст.	70 (65; 75)	70 (70; 80)	75 (65; 80)	75 (70; 80)
СрАДлуч, мм рт. ст.	84,8 $\pm$ 7,6	85,7 $\pm$ 7,6	88,2 $\pm$ 8,9	90,5 $\pm$ 8,7
ПАДлуч, мм рт. ст.	40 (40; 50)	45 (40; 50)	40 (35; 45)	42,3 $\pm$ 8,1
СРПВкар-фем, м/с	8,1 $\pm$ 2,1	8,0 (6,5; 9,7)	8,6 $\pm$ 1,7	7,8 $\pm$ 1,5*

Примечание: САДлуч — систолическое лучевое артериальное давление; ДАДлуч — диастолическое лучевое артериальное давление; СрАДлуч — среднее лучевое артериальное давление; ПАДлуч — пульсовое лучевое артериальное давление; * — значимые отличия между показателями на 7–9-е сутки и через 24 недели (* — $p < 0,05$).

и сердечно-сосудистой смертности на 12 и 19 % соответственно, риска развития ОИМ — на 26 %, потребности в проведении чрескожного коронарного вмешательства — на 24 % [19–21].

Динамика регресса ЛПНП на фоне лечения аторвастатином зависит от дозы и индивидуальной чувствительности пациента. Согласно исследованию STELLAR, она составляет 37 % на фоне приема 10 мг в сутки и 51 % для суточной дозы — 80 мг [22]. В сравнительном исследовании CURVES на фоне лечения аторвастатином были выявлены хорошая переносимость и более выраженное снижение уровня ЛПНП по сравнению с другими представителями этого класса при использовании эквивалентных доз [23].

Полученные нами результаты (регресс ЛПНП в группе О оставил 55 %, в группе С — 40,5 %, $p < 0,01$) согласуются с данными Американской ассоциации кардиологов: терапия высокими дозами статинов позволяет снизить уровень ЛПНП более чем на 50 % от исходных значений [17]. Следует отметить, что, несмотря на значимый регресс уровня атерогенных липидов, средние значения ЛПНП в группах наблюдения через 24 недели наблюдения не соответствовали значениям, которые диктуют современные рекомендации для больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ЛПНП менее 1,8 ммоль/л). При более детальном анализе липидного профиля выявлено, что частота достижения целевых значений холестерина ЛПНП

на фоне приема аторвастатина 20 мг составила 19% (9 больных), а в группе О — 61% (24 человека) ($p < 0,05$).

Как известно, точкой приложения статинов является замедление атеросклеротического поражения сосудов различной локализации. Изучение влияния различных препаратов и режимов дозирования на структурно-функциональные свойства сонных артерий представляет значительный интерес. Анализ данных последних клинических испытаний показал, что прирост ТКИМ на 0,1 мм увеличивает риск развития острого коронарного события на 5% и острого нарушения мозгового кровообращения — на 6% [24]. Доказана возможность регресса размеров атеросклеротических бляшек и ТКИМ на фоне статинотерапии. Этому было посвящено сравнительное исследование ASAP, проведенное с участием больных семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 30 до 70 лет. В группе интенсивной терапии аторвастатином (80 мг/сут) получено не только снижение уровней ОХС, ТГ, ЛПНП на 41,8%; 29,2% и 50,5% соответственно, но и регресс ТКИМ ($-0,031$ мм, $p = 0,0017$). У пациентов, получавших симвастатин (40 мг), выявлена не только менее выраженная динамика уменьшения параметров липидного обмена, но и прирост ТКИМ через 2 года лечения [25]. Влияние интенсивной терапии аторвастатином на степень каротидного атеросклероза подтверждают результаты исследования ARBITER. Использование правастатина в дозе 40 мг за аналогичный период времени не сопровождалось значимыми структурными изменениями сонных артерий [26]. Кроме того, лечение аторвастатином и розувастатином приводит к стабилизации и регрессу атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (REVERSAL, ASTEROID) [27, 28].

По данным методики RF-QIMT, в настоящем исследовании только в группе О наблюдалась тенденция к снижению ТКИМ ОСА через 6 месяцев лечения. Полученные данные соответствуют результатам клинических испытаний, в которых терапия аторвастатином сопровождалась стабилизацией, прекращением роста и уменьшением объема атеросклеротической бляшки, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, на 13,1% [24].

Обширная доказательная база демонстрирует широкий спектр плеiotропных эффектов статинов [28, 29]. Клинический эффект препаратов данной группы обусловлен не только коррекцией уровня липидов в плазме крови, но и положительным влиянием на состояние сосудистой стенки. Известно, что нарушение структуры и функции эндотелия является одним из ключевых моментов атерогенеза.

Доказано наличие прямой взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и развитием сердечно-сосудистых осложнений [30]. Статины подавляют синтез специфического протеина, который регулирует цепь клеточных реакций, влияя на проницаемость стенки сосуда, инициирует и повышает адгезию и миграцию моноцитов через эндотелий [31]. Изменение структурно-функциональных свойств эндотелия, по данным некоторых авторов, развивается через 3–16 недель [15, 32] и не связано напрямую со снижением уровня ЛПНП. Благодаря подавлению активности ряда оксидаз лечение статинами приводит к повышению концентрации NO и впоследствии — к нормализации функционального состояния эндотелия [33].

Следствием развития эндотелиальной дисфункции является повышение артериальной жесткости, которая является признанным независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [34]. Параметр, по которому оценивают эластические свойства сосудистой стенки — СРПВ. По данным Н. Tomiyama и соавторов (2005), у больных острым коронарным синдромом величина СРПВ, оцененной при поступлении в стационар, является маркером развития кардиоваскулярных осложнений впоследствии [35]. По данным Ф. Т. Агеева и соавторов [36], указанный параметр может рассматриваться как предиктор развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с верифицированной ИБС, причем СРПВ выше 13,35 м/с предполагает использование дополнительных подходов, направленных на коррекцию жесткости артерий. В клинических рекомендациях РКО и ESC предлагается оценивать ригидность аорты с помощью определения СРПВ, при этом значение более 10 м/с рассматривается как субклинический признак поражения сосудов [36].

При детальном анализе параметров ригидности аорты выявлено, что у пациентов обеих групп на момент включения и через 24 недели каротидно-фemorальная СРПВ была ниже порогового значения — 10 м/с. Тем не менее лишь у больных, получавших аторвастатин в максимальной суточной дозе, выявлен значимый регресс СРПВ в аорте на 10%, локальной PWV на 6% при сопоставимых значениях офисного и центрального АД у пациентов обеих групп.

Установлено, что ряд показателей центральной гемодинамики (пульсовое давление, давление аугментации и индекс аугментации) могут выступать в качестве предикторов развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов и самостоятельных маркеров тяжести заболевания [37–39]. Следует отметить, что результаты ряда РКИ, в частности

ASCOT-CAFE [40], поставили вопрос о снижении параметров центрального аортального давления как самостоятельной цели антигипертензивной терапии.

Согласно результатам настоящего исследования, уровни центрального и периферического артериального давления у больных обеих групп на момент включения и через 24 недели терапии соответствовали норме. Однако через 6 месяцев наблюдения выявлен значимый прирост величины САДао в обеих группах (группа С — на 8,1 мм рт. ст., группа О — на 5,4 мм рт. ст.). Полученные данные можно объяснить тем, что больные включались в исследование в остром периоде ИМпСТ, при режиме резко ограниченной двигательной активности. Известно, что уровень САДао зависит не только от состояния артериального русла и аорты, но также от систолической функции левого желудочка, наличия и степени его ремоделирования. Вполне закономерными являются меньшие значения ударного объема, величины сердечного выброса, которые оказывают влияние на пиковое систолическое давление в аорте. Данные особенности гемодинамики, очевидно, обуславливают более низкие исходные значения САДао.

Исследование ASCOT (CAFE-LLA) поставило под сомнение гипотезу, согласно которой статины могут оказывать влияние на параметры центральной гемодинамики. У 891 пациента с артериальной гипертензией не выявлено различий между аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо по их воздействию на параметры центрального аортального давления, из чего было сделано заключение, что снижение частоты развития кардиоваскулярных событий на фоне приема статинов, вероятнее всего, является прямым следствием снижения уровня липидов и плейотропного влияния [40]. Терапия статинами, предпринятая в настоящем исследовании, не дала результатов, позволяющих усомниться в справедливости этого заключения.

Заключение

Воспаление и оксидативный стресс в артериях — важные причины атерогенеза и патогенеза сосудистых осложнений атеросклероза, вызывающие нарушение функции эндотелия, что впоследствии является пусковым механизмом формирования атеросклеротической бляшки. Многогранные плейотропные эффекты статинов, включающие сложный комплекс взаимосвязей, обусловлены, в том числе, их выраженной противовоспалительной активностью, способностью уменьшать явления оксидативного стресса, увеличивать синтез NO, уменьшая эндотелиальную дисфункцию. Современные

методики определения сосудистой ригидности позволяют рассчитывать индексы, свидетельствующие о степени выраженности структурных изменений артериальной стенки. С помощью РЧ-анализа УЗ-сигнала (эхотрекинга) нами проанализированы параметры жесткости α и β , коэффициенты податливости и растяжимости, которые также отражают ригидность сосудистой стенки независимо от уровня артериального давления в артерии. При сравнении двух схем терапии аторвастатином выявлено более выраженное благоприятное влияние интенсивной терапии на жесткость сонных артерий.

Финансирование / Finance

Работа выполнена при финансовой помощи проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки Российской Федерации «Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования», договор № 574 от 12.01.2017. / The study was supported by the State Task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation “Novel technologies of the system of two-dimensional observation of the spots in acute myocardial infarction based on the mathematical modeling”, agreement № 574 dated 12.01.2017.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(22):e1002.
2. Grundy S, Kleeman J, Merz C, Brewer H, Clark L, Hunninghake D et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–239.
3. Здравоохранение в России. Статистический сборник. Москва: Росстат, 2013. [Healthcare in Russia. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2013. Russian In Russian].
4. Fox K, Dabbous O, Goldberg R, Pieper K, Eagle K, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091–99.
5. Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П., Девев А. Д., Фокина А. В., Даниэльс Е. В. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». *Клиницист*. 2011;1:24–27. [Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, Deyev AD, Fokina AV, Daniel's YeV. Lyuberets study on mortality in acute myocardial infarction. First results of the LIS study. *Klinitsist = The Physician*. 2011;1:24–27. In Russian].

6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619.
7. Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). *Кардиосоматика*. 2012;3:3–5. [Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). *CardioSomatika*. 2012;3:3–5. In Russian].
8. Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–125. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X
9. Karatzis E. The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(3):232–39.
10. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? *J Am Coll of Cardiol*. [http://www.sciencedirect.com/science/journal/07351097/54/152009;54\(15\):1425-1433](http://www.sciencedirect.com/science/journal/07351097/54/152009;54(15):1425-1433).
11. Vale N, Nordmann A, Schwartz G, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;9: CD006870. doi:10.1002/14651858.CD006870.pub3
12. Laurent S. Aortic, carotid and femoral stiffness: how do they relate? Towards reference values. *J Hypertens*. 2008;26(7):1305–1306. doi:10.1097/HJH.0b013e328306a73d
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
14. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932–937.
15. Nissen S, for the REVERSAL Investigators. Comparison of intensive versus moderate lipid lowering on the progression of coronary atherosclerosis measured by intravascular ultrasound: a randomized controlled trial (abstract). *J Am Med Assoc*. 2004;291(9):1071–80.
16. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiology*. 2013;61(4):78–140.
17. Athyros V, Moses E, Papageorgiou A, Symeonidis A, Pehlivanidis N, Bouloukos V et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *AJKD*. 2004;43(4):589–599.
18. Затейщикова А. А., Сидоренко Б. А. Аторвастатин во вторичной профилактике для больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(12):63–68. [Zateyshchikova AA, Sidorenko BA. Atorvastatin in secondary prevention for patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2011;51(12):63–68. In Russian].
19. Schoenhagen P, Tuzcu ME, Apperson-Hansen C, Wang C, Wolski K, Lin S et al. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy. Serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (REVERSAL) trial. *Circulation*. 2006;113(24):2826–2834.
20. Goldberg R, Mellies M, Sacks F, Moyé L, Howard B, Howard W et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucoseintolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*. 1998;98(23):2513–9.
21. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75–80.
22. McKenney J, Jones P, Adamczyk M, Cain V, Bryzinski B, Blasetto J et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. STELLAR Study Group. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):565–581. doi:10.1185/030079903125002405
23. Schaefer E, McNamara J, Tayler T, Daly J, Gleason J, Seman L et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol*. 2004;93(1):31–39.
24. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061–1068.
25. Smilde T, Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357(9256):577–581.
26. Taylor A, Kent S, Flaherty P, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima-medial thickness. *Circulation*. 2002;106(16):2055–2060.
27. Nissen S, Nicholls S, Sipahi I, Libby P, Raichlen J, Ballantyne C et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *J Am Med Assoc*. 2006;295(13):1556–1565.
28. Nissen S. For the REVERSAL Investigators. Comparison of intensive versus moderate lipid lowering on the progression of coronary atherosclerosis measured by intravascular ultrasound: a randomized controlled trial (abstract). *Circulation*. 2003;108(21):2723. (Late-Breaking Clinical Trials Abstracts).
29. Олейников В. Э., Салямова Л. И., Бурко Н. В., Хромова А. А., Кривоногов Л. Ю., Мельникова Е. А. Исследование магистральных артерий на основе анализа радиочастотной составляющей ультразвукового сигнала. *Медицинская техника*. 2016;5:48–51. [Oleynikov VE, Salyamova LI, Burko NV, Khromova AA, Krivonogov LYu, Mel'nikova YeA. Study of the main arteries based on the analysis of the radio frequency component of the ultrasonic signal. *Meditinskaya Tekhnika = Medical equipment*. 2016;5:48–51. In Russian].
30. Lerman A, Zeiher A. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363–368.
31. Strey A, Janning A, Barth H, Gerke V. Endothelial Rho signaling is required for monocyte transendothelial migration. *FEBS Lett*. 2002;517(1–3):261–266.
32. Vaughan C, Gotto A, Basson C. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):1–10.
33. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота. *Кардиология*. 2011;3(51):86–91. [Markov KM. Nitric oxide and atherosclerosis. Pharmacotherapy of atherosclerosis and nitric oxide. *Kardiologiya*. 2011;3(51):86–91. In Russian].
34. Charalambos V, Aznaouridis K, Stefanidis K. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial

stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.

35. Tomiyama H, Koj Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2005;69(7):815–822.

36. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Под ред. Р.Г. Оганова. 2011;6: прил. 2. [National guidelines for cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. Ed. by R. G. Oganov. 2011;6: Suppl. 2. In Russian]

37. Nishijima T, Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K, Ueda H et al. Pulsatility of ascending aortic blood pressure waveform is associated with an increased risk of coronary heart disease. *Am J Hypertens*. 2001;14(5Pt1):469–473.

38. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais S, Guyonvarc'h P et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39(3):735–738.

39. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(12):2407–2414.

40. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. For the ASCOT Investigations. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–1158.

Информация об авторах

Олейников Валентин Эливич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Мельникова Евгения Александровна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Хромова Ангелина Анатольевна — ассистент кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Салямова Людмила Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Квасова Ольга Геннадиевна — старший преподаватель кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России.

Author information

Valentin E. Oleynikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Penza State University;

Evgenia A. Melnikova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Penza State University;

Angelina A. Khromova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Penza State University;

Lyudmila I. Salyamova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Penza State University;

Olga G. Kvasova, MD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Penza State University.

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

Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим»

Н. В. Кузьменко^{1,2}, В. А. Цырлин^{1,2}, М. Г. Плисс^{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 образователь-
ное учреждение высшего образования «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию
10.01.18 и принята к печати 10.06.18.

Резюме

Цель работы — на крысах стока Wistar проанализировать влияние исходных значений систолического артериального давления (САД), длины межсистолического интервала (МСИ) и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) на развитие вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим»; исследовать у интактных животных в тесте «открытое поле» взаимосвязь между тревожностью и параметрами гемодинамики; а также выявить корреляции между уровнем САД, длиной МСИ и компонентами спектра ВСР у интактных животных и у животных с ишемией почечной артерии. **Материалы и методы.** Параметры гемодинамики регистрировались на хвосте бодрствующих крыс. При анализе ВСР рассчитывались низкочастотный компонент (НЧ), высокочастотный компонент (ВЧ) и симпато-вагусный баланс (НЧ/ВЧ). **Результаты.** Показано, что у нормотензивных крыс нормальное высокое САД сопровождается тахикардией и повышением тревожности в тесте «открытое поле». Установлено, что исходные значения САД, МСИ и компонентов спектра ВСР не оказывают влияние на развитие унилатеральной вазореальной гипертензии. При развитии унилатеральной вазореальной гипертензии наблюдалось ослабление парасимпатических влияний на работу сердца, о чем свидетельствовали уменьшение длины МСИ и ВЧ компонента спектра ВСР у животных с развившейся гипертензией, а также увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР у клипированных крыс. **Выводы.** Индивидуальная повышенная тревожность нормотензивных животных не оказывает влияния на развитие вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим».

Ключевые слова: нормальное высокое артериальное давление, вазореальная гипертензия, межсистолический интервал, вариабельность сердечного ритма, тест «открытое поле», тревожность

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Артериальная гипертензия. 2018;24(4):416–426. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-416-426

Predictors and markers of experimental vasorenal hypertension onset in the model “2 kidneys, 1 clamp”

N. V. Kuzmenko^{1,2}, V. A. Tsyrlin^{1,2}, M. G. Pliss^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

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

Received 10 January 2018;
accepted 10 June 2018.

Abstract

The aim of the study was to analyze the influence of the baseline systolic blood pressure (SBP), the length of beat-to-beat interval (RR) and the components of the heart rate variability (HRV) spectrum on the development of vasorenal hypertension in the model “2 kidneys, 1 clamp” in Wistar rats. Also we investigated the relationship between anxiety and parameters of hemodynamics in intact animals using the “open field” test and the correlations between SBP level, RR duration and the components of the HRV spectrum in both intact animals and animals with renal artery ischemia. **Design and methods.** We recorded hemodynamic parameters on the tail of awake rats. In the HRV analysis, a low-frequency component (LF), a high-frequency component (HF) and a sympathetic-vagal balance (LF/HF) were calculated. **Results.** In normotensive rats the normal high SBP is accompanied by tachycardia and increased anxiety in “open field” test. The baseline values of SBP, RR interval and HRV spectrum components do not influence the development of unilateral vasorenal hypertension. In the development of unilateral vasorenal hypertension, weakened parasympathetic effects on cardiac function were observed, as evidenced by a decrease in the RR interval duration and HF component of the HRV spectrum in animals with developed hypertension, as well as an increase in the LF/HF component of HRV in clamped rats. **Conclusions.** Individual increased anxiety of normotensive animals does not affect the development of vasorenal hypertension in the model “2 kidneys, 1 clamp”.

Key words: normal high blood pressure, vasorenal hypertension, beat-to-beat interval, heart rate variability, “open field” test, anxiety

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Predictors and markers of experimental vasorenal hypertension onset in the model “2 kidneys, 1 clamp”. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(4):416–426. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-416-426

Введение

Для профилактики и своевременной диагностики артериальной гипертензии (АГ) важно знать, какие конституциональные особенности организма способствуют, а какие препятствуют развитию гипертензии при возмущающих влияниях. Известно, что в 3–6% случаев склеротическое повреждение почечных артерий протекает бессимптомно и не сопровождается существенным повышением артериального давления (АД) [1]. В эксперимен-

тальных исследованиях на крысах также показано, что при наложении зажима на почечную артерию устойчивая вазоренальная гипертензия развивается не у всех животных [2].

Многие медики считают нормальное высокое АД у пациентов предиктором развития АГ [3–5]. Кроме того, установлено, что на вероятность развития АГ оказывает влияние состояние нейрогенных механизмов регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. В экспериментах

было показано, что величина подъема АД при унилатеральном стенозе почечной артерии находится в прямой зависимости от исходной величины барорецепторного рефлекса [2, 6, 7]. Известно, что вариабельность сердечного ритма (ВСР) является индикатором эффективности вегетативных механизмов регуляции работы сердечно-сосудистой системы [8]. Денервация основных механорецепторных зон сопровождается существенным уменьшением ВСР [9, 10] и способствует развитию вазоренальной и солечувствительной гипертензии [2, 7]. Снижение ВСР с возрастом является одной из причин развития патологий сердечно-сосудистой системы, в том числе и АГ у пожилых пациентов [11–13].

Известно, что в развитии АГ большую роль играет эмоциональный стресс [14]. В ряде клинических исследований показана прямая взаимосвязь между предгипертензией и повышенным психоэмоциональным напряжением [15, 16]. В экспериментальных исследованиях установлено, что при эмоциональном стрессе, вызванном различными стимулами, у животных наблюдаются повышение АД и тахикардия [17, 18]. Данная реакция на стресс обеспечивается угнетением артериального барорецепторного рефлекса и ассоциирована с усилением симпатических влияний на работу сердечно-сосудистой системы [17, 19]. Можно предположить, что повышенная тревожность будет способствовать и развитию вазоренальной гипертензии. Для выявления индивидуальной степени тревожности животных в эксперименте используют тест «открытое поле». В многочисленных исследованиях в тесте «открытое поле» показана взаимосвязь между поведением животных и параметрами гемодинамики [20–23].

Установлено, что АГ различного генеза сопровождается тахикардией, а также угнетением вегетативных механизмов регуляции уровня АД [24–29]. Так, известно, что устойчивый подъем АД сопровождается существенным ослаблением артериального барорецепторного рефлекса и уменьшением ВСР [2, 27–29].

Цель настоящей работы на крысах стока Wistar, принадлежащих одной популяции, — проанализировать влияние исходной величины АД, межсистолического интервала (МСИ) и компонентов спектра ВСР на развитие унилатеральной вазоренальной гипертензии; исследовать у интактных животных в тесте «открытое поле» взаимосвязь между эмоциональностью и параметрами гемодинамики; а также выявить корреляции между уровнем АД, длиной МСИ и компонентами спектра ВСР у интактных животных и у животных с ишемией почечной артерии.

Материалы и методы

Общие положения и протокол экспериментов

Эксперименты были поставлены на 76 лабораторных конвенциональных крысах-самцах стока Wistar массой 250–300 г, принадлежащих к одной популяции животных, выведенных из одного племенного ядра (разведение в виварии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России).

Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде в стандартных лабораторных условиях с размещением по 4 особи в клетке. Протокол исследований был согласован с Этическим комитетом центра, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Опыты проводились на модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Опытная группа включала 54 крысы, которым накладывался зажим на левую почечную артерию; контрольная группа включала 8 животных, которым проводилось ложнооперативное вмешательство.

До и через 8 недель после клипирования левой почечной артерии (или ложнооперативного вмешательства) на хвостовой артерии бодрствующих животных регистрировались систолическое АД (САД) и МСИ. Проводился анализ спектра ВСР. Исследовалось влияние исходных параметров гемодинамики и компонентов спектра ВСР на развитие гипертензии после клипирования почечной артерии. Кроме того, у интактных крыс и у этих же крыс через 8 недель после стенозирования почечной артерии была исследована взаимосвязь величины САД с МСИ и с компонентами спектра ВСР, а также взаимосвязь длины МСИ с компонентами спектра ВСР.

В отдельной серии экспериментов исследовалось поведение 14 интактных крыс в тесте «открытое поле», сразу после проведения теста у этих животных проводилась регистрация САД, МСИ, анализ спектра ВСР. Полученные данные были подвергнуты корреляционному анализу для выявления взаимосвязей между исследуемыми гемодинамическими параметрами и маркерами эмоционального статуса.

Модель вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим»

Исследование вазоренальной гипертензии проводилось на модели «2 почки, 1 зажим». Операция проводилась по стандартной методике [30]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривенно и ингаляция севوافлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала ребер-

ной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, и на нее накладывался зажим (Kent Scientific Corporation), оставляющий просвет артерии диаметром 0,30 мм. Рана обрабатывалась порошком бицилина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась. Ложнооперативное вмешательство проводилось аналогично, но без постановки зажима.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики

Предварительно животные приучались к нахождению в рестрейнере.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики проводилась на бодрствующих крысах, зафиксированных в рестрейнере, с использованием компьютерной программы Chart на NIBP системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments Pty Ltd), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система позволяет измерять САД на хвостовой артерии крысы, а также рассчитывать МСИ и проводить спектральный анализ ВСР. С целью минимизации погрешности измерения регистрацию осуществляли 2–3 раза (по 5–6 тестирований каждый раз) с перерывом в несколько дней, затем рассчитывали средние значения исследуемых параметров.

Для оценки динамики изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью программы Chart проводился спектральный анализ ритма. С помощью математических методов, принятых Европейским обществом кардиологии и Североамериканским обществом электрофизиологии и электрофизиологии (American Heart Association, 1996) [31], проводился расчет в $\text{мс}^2/\text{Гц}$ низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемой как маркер симпатической модуляции, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную активность. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца. Для анализа выбирались 5–8 фрагментов записей пульсаций, каждый продолжительностью 40 секунд.

Тест «открытое поле»

Тревожность и локомоторная активность крыс были исследованы с помощью теста «открытое поле». Для проведения теста использовался квадратный открытый манеж из белого пластика с размером стороны 76 см и с высотой бортов 27 см, поделенный на квадраты со стороной 19 см, с круглыми отверстиями диаметром 2 см в вершинах квадратов.

Для наблюдения за поведением крысы в «открытом поле» была использована камера (автомобильный регистратор), размещенная таким образом, чтобы полностью обозревать манеж.

Манеж располагался в виварии на полу. Освещенность в помещении в момент тестирования составляла 487 люкс. Тест проводился с 10:00 до 15:00 часов.

При проведении теста крыса помещалась в центр манежа, и затем в течение 5 минут велось наблюдение за ее поведением. Оценивались следующие показатели: латентный период в секундах (от помещения животного до начала двигательной активности), горизонтальная активность (число пересеченных секторов-квадратов), вертикальная активность (количество вертикальных стоек с отрывом передних лап от пола), количество проходов через центр манежа, количество обследованных отверстий, урикации (число актов), дефекации (количество болюсов), груминг [32]. После тестирования каждого животного манеж обрабатывался слабым раствором перекиси водорода для ликвидации органических меток.

Статистическая обработка данных

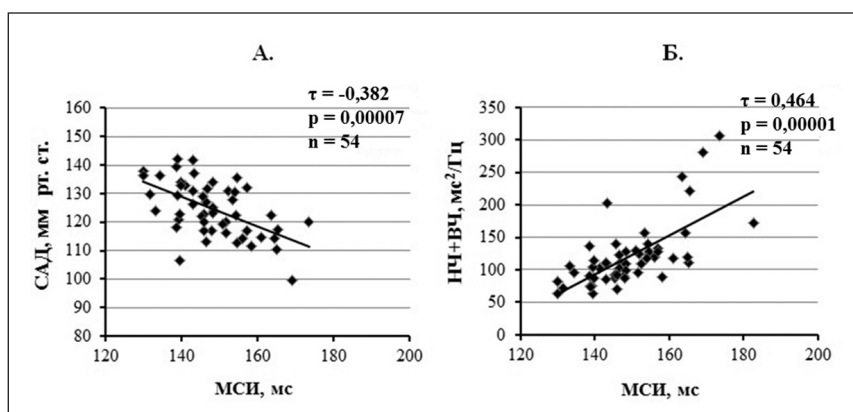
Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0 и Excel 2010.

Нормальность распределения выборок проводилась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения две независимые выборки сравнивались с помощью непарного *t*-теста Стьюдента, результаты представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение». При распределении, отличном от нормального, две независимые группы сравнивались с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Взаимосвязь между признаками устанавливалась при помощи критерия ранговой корреляции Кендалла. Корреляция считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

У интактных крыс стока Wistar, принадлежащих к одной популяции, уровень САД варьировал от 100 до 142 мм рт. ст.; МСИ изменялся в диапазоне от 130 до 183 мс; НЧ компонент спектра ВСР — от 5 до 81 $\text{мс}^2/\text{Гц}$; ВЧ компонент спектра ВСР — от 57 до 232 $\text{мс}^2/\text{Гц}$; НЧ/ВЧ — от 0,07 до 0,58. У интактных крыс отмечалась значимая обратная корреляция между величиной САД и длиной МСИ

Рисунок 1. Взаимосвязь длины межсистолического интервала с уровнем артериального давления (А) и вариабельностью сердечного ритма (Б) у интактных крыс

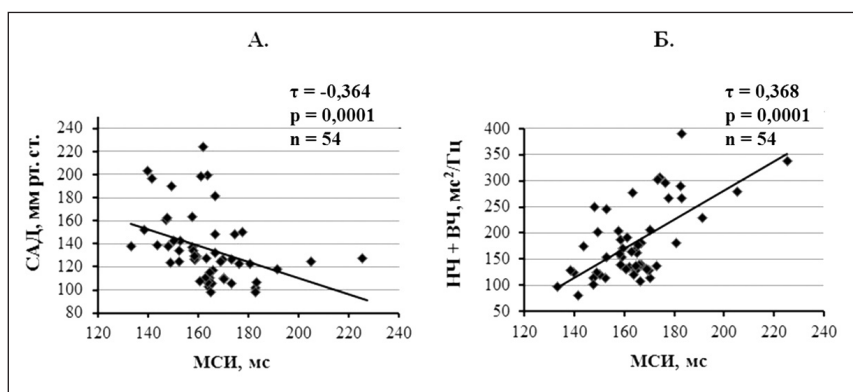
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

Таблица 1

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМИКИ
И КОМПОНЕНТАМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ИНТАКТНЫХ КРЫС И У КРЫС С ИШЕМИЗИРОВАННОЙ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИЕЙ**

Параметр	Интактные ($n = 54$)		Через 8 недель после клипирования почечной артерии ($n = 54$)	
	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)
САД, мм рт. ст.	—	-0,382**	—	0,364**
МСИ, мс	-0,382**	—	0,364**	—
НЧ, мс²/Гц	-0,019	0,281**	-0,095	0,194*
ВЧ, мс²/Гц	-0,174	0,534**	-0,272**	0,456**
НЧ + ВЧ, мс²/Гц	-0,128	0,464**	-0,194*	0,368**
НЧ/ВЧ	0,030	0,191	0,042	-0,069

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — значимость корреляции; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Кендалла.

Рисунок 2. Взаимосвязь длины межсистолического интервала с уровнем артериального давления (А) и вариабельностью сердечного ритма (Б) у крыс через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ВЕЛИЧИНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ИНТАКТНЫХ КРЫС НА ДЛИНУ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МЕЖСИСТОЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА, А ТАКЖЕ НА РАЗВИТИЕ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

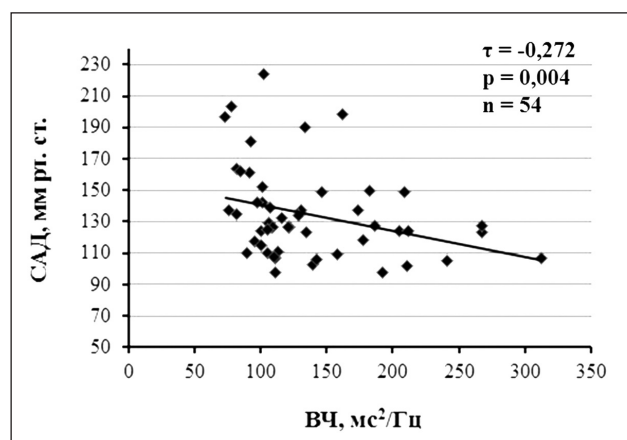
Параметр	Нормальное САД n = 29	Нормальное высокое САД n = 25	p
САД, мм рт. ст.	118 (114; 123)	133 (130; 137) **	0,0000001
МСИ, мс	151 (146; 158)	143 (139; 152) *	0,018
НЧ, мс ² /Гц	18 (11; 34)	17 (8; 29)	0,757
ВЧ, мс ² /Гц	94 (82; 110)	88 (75; 97)	0,183
НЧ + ВЧ, мс ² /Гц	120 (93; 129)	109 (87; 118)	0,190
НЧ/ВЧ	0,18 (0,14; 0,36)	0,20 (0,11; 0,26)	0,904
Вероятность развития вазоренальной гипертензии, количество крыс, шт.	8	7	—
Уровень подъема САД (мм рт. ст.) через 8 недель после клипирования почечной артерии	186 (163; 199)	152 (146; 179)	0,121

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, p — значимость различий между группами; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра variability сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра variability сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде «медиана (25-й и 75-й перцентили)».

(табл. 1, рис. 1). САД не коррелировало с компонентами спектра ВСР (табл. 1). При этом длина МСИ положительно коррелировала с НЧ, ВЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР (табл. 1, рис. 1). У интактных крыс с нормальным высоким САД длина МСИ была существенно короче, а ВЧ компонент спектра ВСР имел тенденцию к угнетению по сравнению с животными с нормальным САД (табл. 2).

У крыс через 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию уровень САД варьировал от 98 до 224 мм рт. ст.; МСИ изменялся в диапазоне от 133 до 225 мс; НЧ компонент спектра ВСР — от 8 до 99 мс²/Гц; ВЧ компонент спектра ВСР — от 74 до 312 мс²/Гц; НЧ/ВЧ — от 0,09 до 0,63. У клипированных животных отмечалась значимая обратная взаимосвязь между уровнем САД и длиной МСИ, а также САД и величиной ВЧ и НЧ + ВЧ компонентов спектра ВСР (табл. 1, рис. 2, рис. 3). Длина МСИ у клипированных крыс прямо коррелировала с ВЧ, НЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР (табл. 1, рис. 2). У крыс с развившейся вазоренальной гипертензией наблюдалось уменьшение длины МСИ по сравнению с ложнооперированным контролем и клипированными крысами с нормальным уровнем САД; а также уменьшение плотности ВЧ компонента спектра ВСР по сравнению с контрольными животными (табл. 3). У клипированных крыс отмечалось увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР по сравнению с животными из контрольной группы: $p < 0,05$ — для клипированных крыс с нормальным уровнем САД, $p = 0,09$ — для крыс с вазоренальной гипертензией (табл. 3). Кроме того,

Рисунок 3. Взаимосвязь уровня артериального давления с высокочастотным компонентом variability сердечного ритма у крыс через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ВЧ — высокочастотный компонент спектра variability сердечного ритма; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

у клипированных крыс с нормальным уровнем САД плотность НЧ компонента спектра ВСР была больше, чем у контрольных животных (табл. 3).

Корреляционный анализ показал, что исходные величины САД, МСИ и компонентов спектра ВСР не оказывают влияния на величину подъема САД после стенозирования почечной артерии (табл. 4). У крыс с нормальным высоким САД вазоренальная гипертензия развивалась не чаще, и подъем САД после клипирования почечной артерии был не вы-

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ ВЕЛИЧИНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ДЛИНУ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МЕЖСИСТОЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ
ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЗАЖИМА НА ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ**

Параметр	Контроль	Клипированные крысы	
		Крысы без гипертензии	Крысы с гипертензией
	n = 8	n = 39	n = 15
САД, мм рт. ст.	132 (127; 134)	124 (110; 129)	163 (150; 197)**##
МСИ, мс	167 (163; 175)	164,8 (159; 172)	153 (148; 155)*##
НЧ, мс ² /Гц	26 (20; 35)	45 (25; 63)*	29 (22; 45)
ВЧ, мс ² /Гц	138 (120; 151)	122 (107; 177)	95 (83; 126)*
НЧ + ВЧ, мс ² /Гц	167 (139; 181)	168 (138; 241)	118 (97; 149)
НЧ/ВЧ	0,19 (0,17; 0,22)	0,28 (0,23; 0,46)*	0,30 (0,20; 0,47)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — значимость различий по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ — значимость различий относительно клипированных крыс без гипертензии; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде «медиана (25-й и 75-й перцентили)».

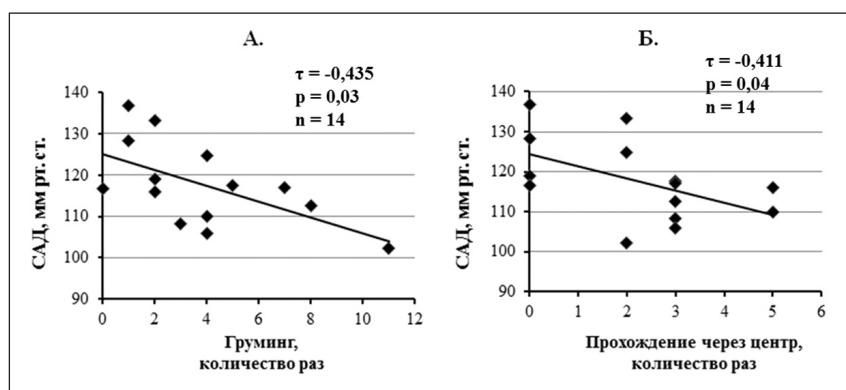
Таблица 4

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИСХОДНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМИКИ И РАЗВИТИЕМ
УНИЛАТЕРАЛЬНОЙ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

	Исходные параметры (n = 54)					
	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)	НЧ (мс ² /Гц)	ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ + ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ/ВЧ
САД через 8 недель после клипирования почечной артерии, мм рт. ст.	0,081	0,036	-0,069	-0,027	-0,057	-0,069

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Кендалла.

Рисунок 4. Взаимосвязь уровня артериального давления с количеством актов груминга (А) и эпизодов прохождения через центр манежа (Б) в тесте «открытое поле» у интактных крыс



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

ше, а даже незначительно ниже, чем у животных с нормальным САД (табл. 2).

В тесте «открытое поле» были исследованы 14 интактных нормотензивных крыс, у которых САД варьировало от 102 до 137 мм рт. ст. По ре-

зультатам теста латентный период составлял от 0 до 9 секунд, горизонтальная активность животных изменялась в диапазоне от 3 до 75 пересеченных квадратов, вертикальная активность — от 5 до 42 стоек, количество прохождений через

центр манежа — от 0 до 5 раз, количество эпизодов груминга — от 0 до 11 раз, количество обследованных отверстий — от 0 до 8 штук, количество болюсов при дефекациях — от 0 до 8 штук, количество уринаций — от 0 до 1 раза. Корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь между уровнем САД и эпизодами прохождения через центр манежа, а также эпизодами груминга (табл. 5, рис. 4). Других корреляций между параметрами гемодинамики и маркерами эмоционального состояния обнаружено не было (табл. 5).

Обсуждение

В клинической работе М. De Marco и соавторов (2009) [33] при исследовании влияния исходных показателей гемодинамики на развитие АГ было установлено, что у пациентов, у которых в течение 4 лет развивалась гипертензия, исходный уровень САД был на 1–1,5 мм рт. ст. выше, чем у лиц, у которых гипертензия не развивалась. В ряде работ было показано, что у пациентов с нормальным высоким АД имеют место и другие особенности в функционировании сердечно-сосудистой системы, которые свидетельствуют о повышенном тоне симпатической нервной системы, что может способствовать развитию АГ. При обследовании лиц с нормальным высоким АД были выявлены учащение сердечного ритма [5] и снижение барорефлекторной чувствительности [34], анализ ВСР показал увеличение маркеров симпатической активности и уменьшение ВЧ компонента спектра ВСР [35–37].

В настоящей работе у интактных животных была выявлена обратная корреляция САД с длиной МСИ, а также прямая корреляция МСИ с НЧ, ВЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР. Наши ис-

следования показали, что у нормотензивных крыс нормальное высокое САД сопровождается тахикардией и тенденцией к угнетению ВЧ компонента спектра ВСР. Кроме того, у интактных нормотензивных крыс мы обнаружили обратную взаимосвязь между величиной САД и эпизодами выхода в центр манежа и количеством актов груминга в тесте «открытое поле». Груминг и выход в центр манежа в тесте «открытое поле» интерпретируют как маркеры понижения тревожности [32]. Следовательно, результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что нормотензивные животные с более высоким уровнем САД характеризовались большей тревожностью. Разная степень тревожности крыс, принадлежащих одной популяции, может объясняться не только конституциональными психофизическими особенностями, но и разным социальным статусом особей в иерархии в клетке содержания [38, 39]. Ярким примером стресс-индуцированной гипертензии являются крысы линии НИСАГ (ISIAH), выведенные из крыс линии Wistar с индивидуальной повышенной реакцией АД на рестрикционный стресс. Крысы линии НИСАГ отличаются от животных линии Wistar более высоким уровнем АД и в покое [38]. Создателями линии НИСАГ было выдвинуто предположение о генетически обусловленном изменении функции нейромедиаторных систем регуляции, с которыми сопряжены основные системы реагирования, как на уровне поведения, так и на уровне поддержания гемодинамических констант. Однако проведенный нами корреляционный анализ показал, что исходные величины САД, МСИ и компонентов спектра ВСР не имеют существенной взаимосвязи с величиной подъема САД после стенозирования почечной ар-

Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМИКИ, КОМПОНЕНТАМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОВЕДЕНИЕМ В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» У ИНТАКТНЫХ КРЫС

Параметр	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)	НЧ (мс ² /Гц)	ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ + ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ/ВЧ
n = 14						
Латентный период, сек.	0,001	0,232	0,077	0,232	0,190	–0,013
Горизонтальная активность, квадраты	–0,187	–0,033	–0,209	–0,077	–0,165	–0,221
Вертикальная активность, стойки	–0,258	0,079	–0,056	0,169	0,146	–0,158
Обследование отверстий, шт.	0,024	–0,049	0,171	0,146	0,219	0,221
Прохождение через центр, количество раз	–0,411*	–0,012	0,120	0,112	0,112	0,100
Груминг	–0,435*	0,160	0,210	0,229	0,229	0,150
Дефекации, количество болюсов	–0,092	0,140	0,010	–0,114	–0,023	0,058
Уринации, количество раз	0,015	0,075	0,075	–0,195	0,075	0,060

Примечание: * $p < 0,05$ — значимость корреляции; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Кендалла.

терии у крыс стока Wistar. При развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии подъем САД у крыс с исходным нормальным высоким САД был даже несколько ниже, чем у животных с исходным нормальным САД. Исследования, проведенные на некурящих мужчинах, не имеющих хронических заболеваний, показали, что у субъектов с нормальным высоким АД концентрация ангиотензинпревращающего фермента II, участвующего в конвертации вазоконстриктора ангиотензина II в вазодилататор ангиотензин (1–7), в 2 раза больше, чем у субъектов с нормальным уровнем АД [40].

Установлено, что АД у людей сопровождается уменьшением спектра ВСР (как низко-, так и высокочастотных компонентов) и смещением симпатовагусного баланса в сторону усиления активности симпатической нервной системы [24]. Также уменьшение ВСР было обнаружено в экспериментах на спонтанно-гипертензивных крысах линии SHR [25] и на модели вазоренальной гипертензии (1 почка, 1 зажим) [26]. В опытах на крысах с использованием модели «2 почки, 1 зажим» при развитии вазоренальной гипертензии наблюдалось учащение сердечного ритма, угнетение барорецепторного рефлекса, уменьшение НЧ и ВЧ компонентов спектра ВСР [27, 41]. Также в экспериментах на крысах была установлена прямая корреляция между угнетением барорецепторного рефлекса и величиной подъема АД при стенозировании почечной артерии [2]. Известно, что угнетение барорецепторного рефлекса при унилатеральной вазоренальной гипертензии связано с действием ангиотензина II на ядро солитарного тракта, где локализованы вторичные афферентные нейроны барорецепторной рефлекторной дуги [28, 29]. Кроме того, у крыс с ишемизированной почечной артерией была обнаружена взаимосвязь между уменьшением ВСР и увеличением диаметра кардиомиоцитов, происходящим под действием высокого АД [41], что, вероятно, связано с влиянием ремоделирования миокарда на угнетение барорецепторного рефлекса. В настоящем исследовании при развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии наблюдалось ослабление парасимпатических влияний на работу сердца, о чем свидетельствовали уменьшение длины МСИ и ВЧ компонента спектра ВСР у животных с развившейся гипертензией, а также увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР у всех клипированных крыс.

Можно предположить, что угнетение активности парасимпатической нервной системы при развитии АД вызовет изменения в поведении животных. Действительно, данные многих исследований свидетельствуют об увеличении локомоторной активности животных с врожденными и моделированными

формами гипертензии [22, 23]. Однако в ранее проведенных экспериментах через 8 недель после стенозирования почечной артерии в тесте «открытое поле» мы не наблюдали изменений в поведении крыс с вазоренальной гипертензией «2 почки, 1 зажим» по сравнению с контролем и с клипированными животными с нормальным уровнем САД [41].

В настоящей работе корреляционный анализ выявил и у интактных крыс, и у животных с ишемией почечной артерии обратную взаимосвязь длины МСИ с САД и прямую корреляцию МСИ с ВЧ, НЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР. Это согласуется с результатами исследований О. Monfredi и соавторов, проведенных на людях и грызунах. Авторы пришли к выводу, что с увеличением длины МСИ увеличивается ВСР, а с уменьшением длины МСИ ВСР уменьшается [42]. Кроме того, некоторые исследователи считают, что активность блуждающего нерва отражают как НЧ, так и ВЧ компоненты спектра ВСР [9, 43]. В опытах на крысах было показано, что двусторонняя денервация основных барорецепторных зон вызывает уменьшение всех компонентов спектра вариабельности сердечного ритма — НЧ, ВЧ, НЧ/ВЧ [9, 10, 43]. Также введение атропина уменьшает как НЧ, так и ВЧ компоненты ВСР [44]. Следовательно, вероятно, неправильно связывать НЧ компонент спектра ВСР только с активностью симпатической нервной системы.

В итоге и у интактных животных с нормальным высоким АД, и у животных с вазоренальной гипертензией могут наблюдаться тахикардия и угнетение ВЧ компонента спектра ВСР. Если у животных с вазоренальной гипертензией эти симптомы являются следствием патологического процесса, то у нормотензивных интактных крыс они вызваны индивидуальной повышенной тревожностью, которая не оказывает влияния на развитие вазоренальной гипертензии при стенозировании почечной артерии.

Выводы

1. Нормальное высокое АД, наблюдавшееся у части нормотензивных интактных крыс, сопровождалось повышением тревожности, о чем свидетельствовало уменьшение количества выходов в центр манежа и эпизодов груминга в тесте «открытое поле».

2. На развитие унилатеральной вазоренальной гипертензии у нормотензивных крыс стока Wistar не оказывают влияние исходные значения САД, МСИ и компонентов спектра ВСР.

3. При развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии наблюдалось ослабление парасимпатических влияний на работу сердца, о чем свидетельствовали уменьшение длины МСИ и ВЧ компонента

спектра ВСР у животных с развившейся гипертензией, а также увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР у клипированных крыс.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112(9):1362–1374.
- Tyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of Renovascular Hypertension. *PLoS One*. 2013;8(6):e64788.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1685–1697.
- Жарский С.Л. Предгипертензия: современный взгляд на старую проблему. Дальневосточный медицинский журнал. 2008;4:106–109. [Zharskiy SL. Prehypertension: a modern look at the old problem. *Far Eastern Medical Journal*. 2008;4:106–109. In Russian].
- Евсеева М.Е., Мищенко Е.А., Ростовцева М.В., Галькова И.Ю., Чудновский Е.В., Русиди А.В. и др. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии. Артериальная гипертензия. 2013;19(3):663–669. [Evseyeva ME, Mishchenko EA, Rostovtseva MV, Galkova IY, Chudnovsky EV, Rusidi AV et al. Circadian blood pressure profile in young subjects with pre-hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(3):663–669. In Russian].
- Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2009;15(6):679–682. [Tsyrilin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Baroreceptor reflex role in blood pressure long-term regulation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(6):679–682. In Russian].
- Weinstock M, Gorodetsky E, Kalman R. Renal denervation prevents sodium retention and hypertension in salt-sensitive rabbits with genetic baroreflex impairment. *Clin Sci*. 1996;90(4):287–93.
- Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205–17.
- Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Omboni S, Ferrari AU, Ramirez AJ et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol*. 1991;261(2):1811–1818.
- Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Возможные механизмы длительного повышения артериального давления при пережатии почечной артерии у крыс линии Wistar. Российский физиол. журн. 2017;103(4):447–459. [Kuzmenko NV, Tsyrilin VA, Pliss MG. Possible mechanisms prolonged elevation of blood pressure in the clamping of the renal artery in rats of Wistar line. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(4):447–459. In Russian].
- Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation*. 2002;106(21):2673–9.
- Rossi S, Fortunati I, Carnevali L, Baruffi S, Mastorci F, Trombini M et al. The effect of aging on the specialized conducting system: a telemetry ECG study in rats over a 6 month period. *PLoS One*. 2014;9(11):e112697.
- Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur R et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(3):259–64.
- Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гагарина А.А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):128–143. [Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):128–143. In Russian].
- Tabrizi JS, Sadeghi-Bazargani H, Farahbakhsh M, Nikniaz L, Nikniaz Z. Prevalence and associated factors of prehypertension and hypertension in Iranian Population: The Lifestyle Promotion Project (LPP). *PLoS One*. 2016;11(10):e0165264.
- Ogedegbe G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects. *Blood Press Monit*. 2010;15(2):90–2.
- Šarenac O, Lozić M, Drakulić S, Bajić D, Paton JF, Murphy D et al. Autonomic mechanisms underpinning the stress response in borderline hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2011;96(6):574–89.
- Курьянова Е.В. Влияние α -токоферола на регуляцию сердечного ритма нелинейных крыс в условиях острого стресса. Известия Самарского научного центра РАН. 2010;1(8):2068–2072. [Kuriyanova EV. Influence of α -tocoferol on the cardiac rhythm regulation of nonlinear rats in conditions of acute stress. *Izvestia RAS SamSC = News of the Samara Research Centre RAS*. 2010;1(8):2068–2072. In Russian].
- Цырлин В.А., Плисс М.Г. Обеспечение гипертензии при авersiveмных эмоциональных воздействиях как одна из функций барорецепторного рефлекса. Бюлл. эксперим. биол. мед. 1985;101(5):56–59. [Tsyrilin VA, Pliss MG. Mechanisms underlying hypertensive reactions under emotional stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1986;101(5):548–50. In Russian].
- Padilla E, Shumake J, Barrett DW, Holmes G, Sheridan EC, Gonzalez-Lima F. Novelty-evoked activity in open field predicts susceptibility to helpless behavior. *Physiol Behav*. 2010;101(5):746–54.
- Курьянова Е.В., Теплый Д.Л., Жукова Ю.Д., Жуковина Н.В. Вариабельность сердечного ритма у нелинейных крыс с различной ориентировочно-исследовательской активностью в «открытом поле». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;160(8):141–145. [Kur'yanova EV, Teplyi DL, Zhukova YD, Zhukovina NV. Heart rate variability in nonlinear rats with different orientation and exploratory activity in the open field. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(2):183–6. doi:10.1007/s10517-015-3122-3. In Russian].
- Castanon N, Hendley ED, Fan XM, Mormède P. Psychoneuroendocrine profile associated with hypertension or hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1993;265(6 Pt 2):R1304–10.
- van den Buuse M, de Jong W. Open-field behavior of one-clip, two-kidney hypertensive rats: the influence of pre-handling. *Behav Neural Biol*. 1988;49(1):125–30.
- Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, Kisters K, Rahn KH. Studies on cardiac sympathovagal balance and large artery distensibility in patients with untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1999;13(5):315–9.
- Friberg P, Karlsson B, Nordlander M. Autonomic control of the diurnal variation in arterial blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *J Hypertens*. 1989;7(10):799–807.

26. Souza HC, Martins-Pinge MC, Dias da Silva VJ, Borghi-Silva A, Gastaldi AC, Blanco JH et al. Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. *Auton Neurosci*. 2008;139(1–2):38–45.
27. Oliveira-Sales EB, Toward MA, Campos RR, Paton JF. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. *Auton Neurosci*. 2014;183:23–9.
28. Polson JW, Dampney RA, Boscan P, Pickering AE, Paton JF. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(5):1954–1960.
29. Yao F, Sumners C, O'Rourke ST, Sun C. Angiotensin II increases GABAB receptor expression in nucleus tractus solitarii of rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(6):2712–2720.
30. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest*. 1987;80(2):443–457.
31. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
32. Пермяков А. А., Елисеєва Е. В., Юдицкий А. Д., Исакова Л. С. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле». Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле». 2013;3:83–90. [Permyakov AA, Eliseeva EV, Yuditsky AD, Isakova LS. Behavioral reactions response in experimental animals with different prognostic stress resistance in the “open field test”. *Vestnik Udmurtskogo Universiteta = Bulletin of Udmurt University (Series Biology. Earth Sciences)*. 2013;3:83–90. In Russian].
33. De Marco M, de Simone G, Roman MJ. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2009;54(5):974–980.
34. Pal GK, Chandrasekaran A, Pal P, Nivedita N, Indumathy J, Sirisha A. Prehypertension status, cardiometabolic risks, and decreased baroreflex sensitivity are linked to sympathovagal imbalance in salt-preferring individuals. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(8):609–15.
35. Doğru MT, Simşek V, Sahin O, Ozer N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2010;38(3):182–8.
36. Thiagarajan R, Pal P, Pal GK, Subramanian SK, Bobby Z, Das AK et al. Cardiovascular modulation, oxidative stress, and cardiovascular risk factors in prehypertensive subjects: cross-sectional study. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):850–7.
37. Pal GK, Adithan C, Amudharaj D, Dutta TK, Pal P, Nandan PG et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(7):478–83.
38. Антонов Е. В., Александрович Ю. В., Серяпина А. А., Климов Л. О., Маркель А. Л. Стресс и артериальная гипертония: крысы линии НИСАГ (ISIAH). Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):455–459. [Antonov YV, Alexandrovich YV, Seryapina AA, Klimov LO, Markel AL. Stress and arterial hypertension: ISIAH rat strain. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(4):455–459. In Russian].
39. Belova TI, Kvetnanski R, Kotov AV, Ivanov EI, Dobrakovova M, Oprshalova Z et al. Immobilization stress-induced changes in catecholamine levels in the individual cerebral nuclei in rats of different zoosocial ranks. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990;109(4):323–4.
40. Keidar S, Strizevsky A, Raz A, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 activity is increased in monocyte-derived macrophages from prehypertensive subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):597–601.
41. Кузьменко Н. В., Князева А. А., Головкин А. С., Крутиков А. Н., Мишанин А. И., Павлов Г. С. и др. Канализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. Рос. физиол. журн. 2017;103(12):1377–1394. [Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, Krutikov AN, Mishanin AI, Pavlov GS et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(12):1377–1394. In Russian].
42. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB, Inada S, Schneider H, Wang R et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension*. 2014;64(6):1334–1343.
43. Rodrigues FL, de Oliveira M, Salgado HC, Fazan R Jr. Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice. *Exp Physiol*. 2011;96(9):853–62.
44. Ohnuki K, Moritani T, Ishihara K, Fushiki T. Capsaicin increases modulation of sympathetic nerve activity in rats: measurement using power spectral analysis of heart rate fluctuations. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001;65(3):638–43.

Информация об авторе

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department for Pharmacology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Head, Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

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

Показатели суточной мониторограммы артериального давления у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного артериального давления

Н. Т. Ватутин^{1,2}, Е. В. Складная^{1,2}

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, Донецкая Народная Республика

² Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака, Донецк, Донецкая Народная Республика

Контактная информация:

Складная Елена Валериевна,
ДонНМУ им. М. Горького,
пр. Ильича, д. 16, Донецк, Донецкая
Народная Республика, 283003.
Тел.: + 38(062)341–43–65.
E-mail: elena_skl1979@mail.ru

Статья поступила в редакцию
11.03.18 и принята к печати 10.06.18.

Резюме

Цель исследования — изучить особенности показателей суточной мониторограммы артериального давления (АД) у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного АД. **Материалы и методы.** В исследование был включен 981 студент медицинского вуза в возрасте 20–29 лет (536 мужчин, 445 женщин). Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось при помощи системы «Кардиотехника 4000» (Россия), полученные данные обрабатывались в программе «КТ Result2». **Результаты.** Оптимальное АД при офисном измерении регистрировалось у 220 обследованных (22,4 %, 1-я группа), нормальное — у 488 (49,8 %, 2-я группа), высокое нормальное — у 134 (13,6 %, 3-я группа), артериальная гипертензия (АГ) — у 139 (14,2 %, 4-я группа). Доля обследованных мужского пола была значительно выше в 3-й и 4-й группах (96,6 % и 85,6 %) по сравнению с 1-й и 2-й (47,7 % и 40,2 % соответственно, $p < 0,001$). Медиана уровня систолического АД (САД) составила 123 (110; 126) мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — 85 (84; 87) мм рт. ст. По данным СМАД, показатели САД и ДАД тесно коррелировали с соответствующими показателями офисного АД. Была выявлена сильная прямая взаимосвязь как для САД ($r_s = 0,87$), так и для ДАД ($r_s = 0,85$). Дневные показатели вариабельности САД были значимо выше у лиц с высоким нормальным АД и АГ ($15,9 \pm 2,6$ и $17,2 \pm 4,2$ мм рт. ст.) по сравнению с 1-й и 2-й группами ($9,2 \pm 4,4$ и $9,9 \pm 3,0$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$). Средние значения суточного индекса (СИ) САД и ДАД во всех группах соответствовали суточному профилю типа dipper. У большей части молодых лиц регистрировалось нормальное снижение АД в ночное время (профиль dipper), вторым по частоте был профиль non-dipper. Профили over-dipper и night-peaker регистрировались редко. В 3-й и 4-й группах регистрировалось большее количество обследованных с профилем non-dipper по сравнению с 1-й и 2-й группами (23,9 % и 34,6 % по сравнению с 10,0 % и 11,1 % соответственно, $p < 0,001$). Распространенность гипертензии «белого халата» (ГБХ) среди обследованных молодых лиц составила 0,31 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,06–0,75 %), среди лиц с офисной гипертензией — 2,2 % (95 % ДИ 0,4–5,3 %). Распространенность маскированной гипертензии (МГ) в исследованной популяции составила 1,4 % (95 % ДИ 0,8–2,3 %), среди лиц с нормальными показателями АД — 1,7 % (95 % ДИ 0,9–2,6 %), среди лиц с высоким нормальным АД — 10,4 % (95 % ДИ 5,8–16,2 %). **Заключение.** СМАД у лиц молодого возраста с АГ характеризуется

большей вариабельностью дневного САД. У большей части (56,12 %) лиц с АГ регистрировалось нормальное снижение АД в ночное время. Распространенность ГБХ среди лиц молодого возраста составляет 0,31 % (95 % ДИ 0,06–0,75 %). Распространенность МГ среди лиц молодого возраста составляет 1,4 % (95 % ДИ 0,8–2,3 %).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, гипертензия «белого халата», маскированная гипертензия

Для цитирования: Ватутин Н. Т., Склянная Е. В. Показатели суточной мониторограммы артериального давления у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного артериального давления. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):427–434. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-427-434

Ambulatory blood pressure monitoring in young adults with different levels of office blood pressure

N. T. Vatutin^{1,2}, E. V. Sklyannaya^{1,2}

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk National Republic

² V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, Donetsk National Republic

Corresponding author:

Elena V. Sklyannaya,
M. Gorky Donetsk National
Medical University,
16 Illich avenue, Donetsk,
283003 Donetsk National Republic.
Phone: + 38(062)341–43–65.
E-mail: elena_skl1979@mail.ru

Received 11 March 2018;
accepted 10 June 2018.

Abstract

Objective of our study was to assess the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in young people with different office blood pressure (BP). **Design and methods.** We included 981 students of a medical university at the age of 20–29 years (536 men, 445 women). ABPM was performed using the device “Kardiotekhnika 4000” (Inkart, Russia), the data were processed using the program “KT Result2” (Inkart, Russia). **Results.** The optimal BP during office measurement was recorded in 220 patients (22,4 %, group 1), normal — in 488 (49,8 %, group 2), high normal — in 134 (13,6 %, group 3), hypertension (HTN) 139 (14,2 %, group 4). The proportion of males was significantly higher in groups 3 and 4 (96,6 % and 85,6 %) compared with groups 1 and 2 (47,7 % and 40,2 %, respectively, $p < 0,001$). The median systolic BP (SBP) was 123 (110; 126) mm Hg, diastolic BP (DBP) — 85 (84; 87) mm Hg. According to the ABPM, the parameters of SBP and DBP correlated with the corresponding office BP parameters. A strong direct correlation was found for both SBP ($r_s = 0,87$) and DBP ($r_s = 0,85$). Daytime variability of SBP was significantly higher in individuals with high normal BP and HTN ($15,9 \pm 2,6$ and $17,2 \pm 4,2$ mm Hg) compared to groups 1 and 2 ($9,2 \pm 4,4$ and $9,9 \pm 3,0$, respectively, $p < 0,05$). The majority of young people had normal BP decrease at night (dipper), non-dipper profile was also frequent. Over-dipper and night-peaker profiles were rarely recorded. In the groups 3 and 4, a larger number of non-dipper patients were observed compared with groups 1 and 2 (23,9 % and 34,6 %, compared with 10,0 % and 11,1 %, respectively, $p < 0,001$). The prevalence of white-coat hypertension (WCH) among the young people was 0,31 % (95 % CI 0,06–0,75 %), among subjects with office HTN 2,2 % (95 % CI 0,4–5,3 %). The prevalence of masked hypertension (MHTN) in the studied population was 1,4 % (95 % CI 0,8–2,3 %), among normotensive subjects — 1,7 % (95 % CI 0,9–2,6 %), among subjects with high normal BP — 10,4 % (95 % CI 5,8–16,2 %). **Conclusions.** ABPM in young hypertensive patients is characterized by higher variability of daytime SBP. The majority (56,1 %)

of HTN subjects had normal BP decrease at night. The prevalence of WCH among young people is 0,31 % (95 % CI 0,06–0,75 %). The prevalence of MHTN among young people is 1,4 % (95 % CI 0,8–2,3 %).

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, white-coat hypertension, masked hypertension

For citation: Vatutin NT, Sklyannaya EV. Ambulatory blood pressure monitoring in young adults with different levels of office blood pressure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(4):427–434. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-427-434

Введение

Известно, что суточное мониторирование артериального давления (СМАД) позволяет получить ряд данных, которые не могут быть определены при офисном измерении артериального давления (АД) [1]. Такими показателями являются среднее АД за дневной и ночной периоды, суточный индекс (СИ) и вариабельность АД. Помимо этого, по несовпадению уровней АД при СМАД и офисном измерении АД выделяют такие типы артериальной гипертензии (АГ), как гипертензия «белого халата» (ГБХ) и маскированная гипертензия (МГ). По соотношению дневных и ночных показателей АД могут быть определены его профили (dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker). Более высокие значения средних показателей АД при суточном мониторировании и МГ являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а ГБХ имеет более благоприятный прогноз [2]. Кроме того, высокая вариабельность АД и патологические суточные профили АД также могут быть ассоциированы с повышением кардиоваскулярного риска и смертности [3, 4].

Распространенность АГ среди лиц молодого возраста увеличивается из года в год, а контроль АД достигается среди данной категории пациентов значительно реже, чем среди лиц старших возрастных групп [5, 6]. При этом имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению показателей СМАД у данной категории пациентов.

Цель исследования — изучить особенности показателей суточной мониторограммы АД у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного АД.

Материалы и методы

Было проведено клиническое выборочное одномоментное наблюдательное исследование. В исследование был включен 981 студент медицинского вуза в возрасте 20–29 лет (536 мужчин, 445 женщин). В исследование включали лиц в возрасте 20–29 лет, давших согласие на измерение АД и СМАД. Критериями исключения были наличие сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний, которые могут сопровождаться вторичной АГ. Все

обследованные лица подписали информированное согласие. Обследование выполнялось во время обучения студентов на базе кафедры госпитальной терапии ДонНМУ им. М. Горького. АД измеряли в положении обследуемого сидя, после не менее чем 5-минутного отдыха и не менее чем через 30 минут после курения, дважды с интервалами в 2 минуты; если показатели АД различались более чем на 5 мм рт. ст., проводили дополнительное третье измерение. Измерения проводились на 10 последовательных визитах. За величину АД принимали средние значения всех измерений. Уровень АД оценивали согласно критериям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 года [7]. Оптимальным считалось АД ниже 120/80 мм рт. ст., нормальным — 120–129/80–84 мм рт. ст., высоким нормальным — 130–139/85–89 мм рт. ст., АГ — 140/90 мм рт. ст. и выше.

СМАД выполнялось при помощи системы «Кардиотехника 4000» (ЗАО «Инкарт», Россия), полученные данные обрабатывались в программе «КТ Result2» (ЗАО «Инкарт», Россия). Измерения осуществлялись с интервалом 15 минут во время бодрствования и 30 минут в период ночного сна. Для анализа активности обследованных использовали данные из дневников пациентов. На суточной мониторограмме АД определяли средние уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) днем и ночью. Критериями диагностики АГ по результатам СМАД являлись уровень среднесуточного АД выше 130/80 мм рт. ст., дневного АД — выше 135/85 мм рт. ст., ночного — выше 120/70 мм рт. ст. [7]. Также рассчитывался индекс времени (ИВ), как процент времени наблюдения, в течение которого уровень САД или ДАД превышал нормальные значения. Вариабельность АД рассчитывали по стандартному отклонению среднего значения АД. Суточный профиль АД определялся по выраженности ночного снижения АД, с этой целью рассчитывался суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Нормальным суточным профилем АД считался профиль dipper ($10\% \leq \text{СИ} \leq 20\%$). Патологическими суточными профилями АД считались профили non-dipper ($0 \leq \text{СИ} < 10\%$), over-dipper ($\text{СИ} > 20\%$), night-peaker

(СИ < 0%). Если показатели СИ по САД и ДАД относились к разным суточным профилям, профиль определялся по показателю, наиболее отклоненному от физиологического. ГБХ считалось состояние, при котором во время офисного измерения АД регистрировалась АГ, при СМАД среднее дневное АД было ниже 135/85 мм рт. ст., среднее ночное — ниже 120/70 мм рт. ст. МГ устанавливалась в том случае, когда при офисном измерении АД его уровень был нормальным, а при СМАД был равен или превышал указанные показатели.

Протокол исследования был одобрен комиссией по вопросам биоэтики при ДонНМУ им. М. Горького.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0». Для проверки распределения на нормальность применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение» ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана (первый; третий квартиль) ($Md (Q1; Q3)$). Для сравнения средних двух выборок непрерывных переменных, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали t-критерий Стьюдента, для сравнения дисперсий — критерий Фишера. При распределении данных, отличном от нормального, для сравнения центров использовался W-критерий Вилкоксона, для сравнения распределений — критерий χ^2 . При сравнении более 2 групп применялся ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса. Сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия χ^2 .

Взаимосвязи между парами количественных признаков оценивались для данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, при помощи коэффициента линейной корреляции Пирсона. При распределении данных, отличающемся от нормального, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Оптимальное АД при офисном измерении регистрировалось у 220 обследованных (22,4%, 1-я группа), нормальное — у 488 (49,8%, 2-я группа), высокое нормальное — у 134 (13,6%, 3-я группа), гипертензия — у 139 (14,2%, 4-я группа).

Обследованные всех групп не отличались по возрасту (табл. 1), в группах высокого нормального АД и АГ было отмечено преобладание мужчин ($p < 0,001$), а также большая доля лиц с избыточной массой тела ($p < 0,001$). Значимых отличий по распространенности отягощенной наследственности и курения выявлено не было ($p > 0,05$).

Медиана уровня САД составила 123 (110; 126) мм рт. ст., ДАД — 85 (84; 87) мм рт. ст. Показатели САД и ДАД при офисном измерении АД в группах обследованных представлены в таблице 2.

По данным СМАД (табл. 3), показатели САД и ДАД тесно коррелировали с соответствующими показателями офисного АД. Была выявлена сильная прямая связь как для САД ($r_s = 0,87$), так и для ДАД ($r_s = 0,85$).

У обследованных 4-й группы ИВ САД и ДАД в дневное и ночное время значимо превышал пока-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ

Параметр	Группа			
	1 (n = 220)	2 (n = 488)	3 (n = 134)	4 (n = 139)
Возраст, годы	22,02 ± 2,1	22,75 ± 2,5	22,48 ± 2,0	22,34 ± 2,2
Мужской пол, n (%)	105 (47,7)	196 (40,2)	116 (96,6)	119 (85,6)
Отягощенная наследственность, n (%)	119 (54,1)	273 (55,9)	84 (62,7)	91 (65,5)
ИМТ > 25, n (%)	26 (11,8)	74 (15,2)	50 (37,3)	80 (57,6)
Курение, n (%)	34 (15,5)	82 (16,8)	37 (27,6)	34 (24,5)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ОФИСНОМ ИЗМЕРЕНИИ

Параметр	Группа			
	1 (n = 220)	2 (n = 488)	3 (n = 134)	4 (n = 139)
САД, мм рт. ст.	109 (101;110)	123 (120;124)	133 (131;136)	148 (142; 153)
ДАД, мм рт. ст.	75 (70;78)	82 (82;84)	87 (85; 88)	92 (90; 96)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ОБСЛЕДОВАННЫХ
С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Параметр	Группа			
	1 (n = 220)	2 (n = 488)	3 (n = 134)	4 (n = 139)
Дневные показатели				
САД, мм рт. ст.*	103,3 (90,5; 108,2)	113,7 (101,0; 127,3)	128,3 (120,0; 132,3)	142,7 (131,3; 150,3)
ДАД, мм рт. ст.*	68,0 (62,0; 70,3)	74,3 (65,3; 78,0)	79,0 (73,0; 81,7)	96,0 (89,3; 109,3)
ИВ САД, %*	3,6 ± 0,8	3,9 ± 0,7	10,0 ± 4,2	36,1 ± 12,9
ИВ ДАД, %*	2,9 ± 0,5	4,0 ± 0,9	9,4 ± 4,7	39,3 ± 15,0
Вариабельность САД, мм рт. ст.*	9,2 ± 4,4	9,9 ± 3,0	15,9 ± 2,6	17,2 ± 4,2
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	7,9 ± 3,2	7,2 ± 3,6	11,0 ± 4,2	14,5 ± 4,0
Ночные показатели				
САД, мм рт. ст.*	94,8 (86,0; 98,3)	102,3 (90,0; 118,0)	116,0 (108,3; 129,3)	129,4 (117,0; 142,3)
ДАД, мм рт. ст.*	53,3 (48,7; 65,0)	68,3 (60,0; 72,7)	76,0 (68,0; 74,7)	82,3 (77,0; 93,0)
ИВ САД, %*	3,1 ± 0,8	2,7 ± 0,9	3,9 ± 0,8	22,0 ± 10,2
ИВ ДАД, %*	3,3 ± 0,6	2,9 ± 0,8	4,0 ± 1,1	18,7 ± 9,3
Вариабельность САД, мм рт. ст.	8,5 ± 5,3	9,5 ± 4,0	9,7 ± 2,2	13,3 ± 3,9
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	8,0 ± 3,9	7,9 ± 2,5	9,2 ± 2,0	10,0 ± 4,6
СИ САД, %	17,3 ± 5,8	19,8 ± 5,2	12,3 ± 2,6	13,1 ± 3,8
СИ ДАД, %	16,5 ± 4,0	17,3 ± 4,6	11,8 ± 2,7	13,4 ± 2,2

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекса времени; СИ — суточный индекс; * — имеются статистически значимые различия при множественных сравнениях для четырех групп.

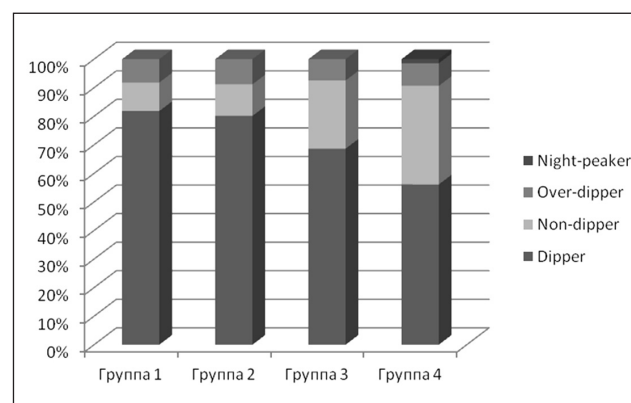
затели других групп ($p < 0,001$). Среди лиц с высоким нормальным АД ИВ САД ($10,0 \pm 4,2\%$) и ДАД ($9,4 \pm 4,7\%$) днем также был значительно выше, чем в 1-й группе ($3,6 \pm 0,8\%$, $2,9 \pm 0,5\%$) и 2-й группах ($3,9 \pm 0,7\%$, $4,0 \pm 0,9\%$) ($p > 0,05$), хотя и не достигал значений 4-й группы ($36,1 \pm 12,9\%$, $39,3 \pm 15,0\%$) ($p < 0,001$). При этом ночные показатели ИВ 3-й группы от показателей 1-й и 2-й групп не отличались ($p > 0,05$). При парном сравнении были выявлены существенные отличия дисперсий между 1-й и 3-й, а также между 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$).

Дневные показатели вариабельности САД были выше у лиц с высоким нормальным АД ($15,9 \pm 2,6$ мм рт. ст.) и АГ ($17,2 \pm 4,2$ мм рт. ст.) по сравнению с обследованными с оптимальным ($9,2 \pm 4,4$ мм рт. ст.) и нормальным АД ($9,9 \pm 3,0$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$). Значимых отличий дневной вариабельности ДАД и ночной вариабельности выявлено не было ($p > 0,05$), как и отличий по СИ САД и ДАД. Средние значения СИ САД и ДАД во всех группах соответствовали суточному профилю типа dipper.

Среди обследованных всех групп преобладал суточный профиль dipper (табл. 4). В 1-й и 2-й группах регистрировалось одинаковое количество лиц

с патологическими профилями non-dipper и over-dipper, в 3-й и 4-й группах — несколько большее количество обследованных с профилем non-dipper. У лиц с нормальным офисным АД суточный профиль night-peaker зарегистрирован не был, в группе обследованных с АГ выявлено 2 человека (1,44%) с таким профилем (рис.).

Рисунок. Распределение обследованных с разным уровнем офисного артериального давления по типам суточного профиля артериального давления



При сравнении распределения обследованных разных групп по типам суточного профиля были вы-

**ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ
СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ, %**

Тип суточного профиля АД	Группы			
	1 (n = 220)	2 (n = 488)	3 (n = 134)	4 (n = 139)
Dipper	180/81,82	391/80,12	92/68,66	78/56,12
Non-dipper	22/10,0	54/11,07	32/23,88	48/34,53
Over-dipper	18/8,18	43/8,81	10/7,46	11/7,91
Night-peaker	—	—	—	2/1,44

Примечание: АД — артериальное давление.

явлены статистически значимые различия на уровне значимости $p < 0,001$. При парном сравнении были выявлены значимые различия между группами 1 и 4 ($p < 0,001$) и группами 2 и 4 ($p < 0,001$). Между группами 3 и 4 статистически значимых различий по распределению выявлено не было ($p = 0,253$).

По результатам СМАД АГ была выявлена у 150 (15,3 %, 95 % доверительный интервал (ДИ) 13,1–17,6 %). У трех человек из 4-й группы на суточной мониторограмме установлены показатели АД, характерные для нормотензии, что позволило выставить диагноз ГБХ. Распространенность ГБХ среди обследованных молодых лиц составила 0,31 % (95 % ДИ 0,06–0,75 %), среди лиц с офисной гипертензией — 2,2 % (95 % ДИ 0,4–5,3 %). У 14 человек из 3-й группы при СМАД была зарегистрирована АГ, то есть имела место МГ. Среди обследованных 1-й и 2-й групп лиц с МГ выявлено не было. Распространенность МГ в исследованной популяции составила 1,4 % (95 % ДИ 0,8–2,3 %), среди лиц с нормальными показателями АД — 1,7 % (95 % ДИ 0,9–2,6 %), среди лиц с высоким нормальным АД — 10,4 % (95 % ДИ 5,8–16,2 %).

Обсуждение

СМАД является одним из важных методов диагностики АГ [8]. В последние годы все большее внимание уделяется изучению особенностей суточной мониторограммы АД у лиц молодого возраста.

По данным российских авторов, распространенность АГ и высокого нормального АД составляет около 10 и 20 % соответственно [9], в нашем исследовании она была приблизительно одинаковой и приближалась к 15 %.

Одной из характерных особенностей изменения АД при длительной регистрации, в частности у лиц, подверженных профессиональному стрессу, является увеличение ИВ САД и ДАД, особенно в рабочие дни, по сравнению с выходными [10]. Увеличение ИВ АД было продемонстрировано и в нашем исследовании. Отмечается схожесть показателей суточной мониторограммы АД лиц с АГ и высоким нормальным АД [9].

В отношении суточного профиля АД у молодых лиц, страдающих АГ, однозначных данных получено не было. Согласно результатам ряда проведенных исследований, для таких пациентов характерно преобладание профиля dipper [11], другие авторы сообщают также о довольно высокой распространенности профиля non-dipper и over-dipper в молодом возрасте [12]. Имеются данные о зависимости профиля АД у молодых пациентов от наличия других факторов риска, в частности избыточной массы тела. При этом наличие ожирения приводило к появлению в структуре суточных профилей АД пациентов профиля night-peaker, отсутствовавшего в группе пациентов без ожирения, и увеличению числа профилей non-dipper [11]. Подобная взаимосвязь была выявлена между профилем АД молодых пациентов и наличием гипертрофии левого желудочка [13, 14].

У спортсменов АГ при СМАД регистрируется чаще, чем у здоровых лиц. При этом у них имеет место нарушение суточного профиля АД [15]. Однако выполнение контролируемых физических тренировок умеренной интенсивности не только не повышает уровень АД, но и вызывает его снижение у пациентов молодого возраста с АГ [16].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что такие показатели, как ИВ, вариабельность АД и СИ у лиц молодого возраста с АГ были близки по своим значениям к показателям лиц с нормотензией, особенно в ночное время. При исследовании суточного профиля АД также было выявлено преобладание у молодых лиц физиологического профиля dipper.

Распространенность ГБХ и МГ по нашим данным была существенно ниже по сравнению с данными литературы. Так, по данным популяционных исследований, общая распространенность ГБХ составляет около 13 % (9–16 %), а среди гипертензивных пациентов достигает 32 % (от 25 до 46 %) среди лиц с гипертензией, частота МГ в демографических исследованиях составляет также около 13 % (10–17 %) [17]. При этом считается, что эти состояния более характерны для лиц молодого возраста, чем для людей

старшей возрастной группы [8, 18]. С другой стороны, в исследовании “CARDIA” для молодых были получены более близкие к нашим данные: так, ГБХ выявлялась у 3,9% американцев белой расы и 3,3% афроамериканцев, а МГ — у 2,1 и 4,4% соответственно [19]. По нашему мнению, выявленная нами низкая распространенность как ГБХ, так и МГ обусловлена несколькими причинами. Первой из них является выполнение измерений АД лицом, имеющим высшее медицинское образование, что, по данным некоторых авторов, снижает частоту недостоверных измерений АД [20]. Второй причиной может быть многократное офисное измерение АД, позволяющее зафиксировать показатели при разном физиологическом состоянии организма, а также уменьшить реакцию обследуемого на измерение [7]. Третьей причиной может выступать наличие у обследуемых неполного высшего медицинского образования, что позволяет повысить адекватность восприятия процедуры измерения АД.

Суточные мониторограммы обследованных с высоким нормальным АД по показателям ИВ и вариабельности днем ближе к мониторограммам гипертензивных, чем нормотензивных пациентов, что, возможно, является отражением большего риска развития АГ, характерного для данной когорты лиц, что косвенным образом подтверждается выявлением МГ только в 3-й группе.

Выводы

1. Показатели СМАД лиц молодого возраста с оптимальным и нормальным офисным АД не различаются.

2. Лица с высоким нормальным АД характеризуются более высокими дневными показателями ИВ и вариабельности САД по сравнению с обследованными, у которых АД не превышает 130/85 мм рт. ст. ($p > 0,05$).

3. Суточная мониторограмма АД у лиц молодого возраста с АГ характеризуется, помимо более высоких средних дневных и ночных уровней САД, ДАД и ИВ, значительно большей вариабельностью дневного САД.

4. У большинства обследованных регистрируется нормальное снижение АД в ночное время (профиль dipper), вторым по частоте был профиль non-dipper, третьим — over-dipper. У лиц с высоким нормальным АД и АГ недостаточное или избыточное ночное снижение АД регистрируется чаще, чем среди лиц с его оптимальным и нормальным уровнем. У 1,44% обследованных с АГ регистрируется ночное повышение АД.

5. Распространенность ГБХ среди лиц молодого возраста составляет 0,31% (95% ДИ 0,06–0,75%),

среди лиц с офисной гипертензией — 2,2% (95% ДИ 0,4–5,3%).

6. Распространенность МГ среди лиц молодого возраста составляет 1,4% (95% ДИ 0,8–2,3%), среди лиц с высоким нормальным АД — 10,4% (95% ДИ 5,8–16,2%).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2368–2374. doi:10.1056/NEJMr060433
- Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens.* 2011;24 (1):52–58. doi:10.1038/ajh.2010.203
- Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Kuznetsova T et al. Short-term blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO). *Acta Cardiol.* 2011;66(6):701–706. doi:10.2143/AC.66.6.2136952
- Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* 2010;28(10):2036–2045. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b49fe
- Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, Lee ET, Best LG, Russell M et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2007;115(2):221–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668921
- Johnson HM, LaMantia JN, Warner RC, Pandhi N, Bartels CM, Smith MA et al. MyHEART: a non randomized feasibility study of a young adult hypertension intervention. *J Hypertens Manag.* 2016;2(2):016.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1372. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Hamdani G, Nehus EJ, Hanevold CD, Sebestyen Van, Sickie J, Woroniecki R et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular hypertrophy, and allograft function in children and young adults after kidney transplantation. *Transplantation.* 2017;101(1):150–156. doi:10.1097/TP.0000000000001087
- Евсеева М. Е., Мищенко Е. А., Ростовцева М. В., Галкова И. Ж., Чудновский Е. В., Русиди А. В и др. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии. Артериальная гипертензия. 2013;19 (3):263–269. [Evseyeva ME, Mishchenko EA, Rostovtseva ME, Galkova IJ, Chudnovsky EV, Rusidi AV et al. Daily blood pressure profile in young subjects with signs of prehypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2013;19 (3):263–269. In Russian].
- Евсеева М. Е., Иванова Л. В., Сергеева О. В., Орехова Н. В. Ранняя диагностика артериальной гипертонии на рабочем месте у молодых мужчин — сотрудников правоохранительных органов. Клиническая медицина. 2017;95 (1):45–50. [Evseyeva ME, Ivanova LV, Sergeeva OV, Orekhova NV. Early diagnosis of arterial hypertension in the workplace among young men — law enforcement officers. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine.* 2017;95(1):45–50. In Russian].

11. Маковеева О. В., Гордиенко А. В., Дорохов Г. Ю., Барсуков А. В. Значение оценки циркадного профиля артериального давления в определении кардиоваскулярного риска у мужчин молодого возраста, страдающих гипертонической болезнью и ожирением. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016;56(4):39–43. [Makoveeva OV, Gordienko AV, Dorohov GYU, Barsukov AV. The value of the circadian profile of blood pressure in the definition of cardiovascular risk in young men with hypertension and obesity. Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2016;56(4):39–43. In Russian].

12. Казидзева Е. Н., Веневцева Ю. Л. Особенности вегетативного статуса подростков 16–18 лет с прегипертензией и мягкой артериальной гипертензией, имеющих разный суточный профиль артериального давления. Вестник новых медицинских технологий. 2016;10(4):192–197. [Kazidaeva EN, Venevceva YL. Features of the vegetative status of adolescents 16–18 years old with prehypertension and mild arterial hypertension having different daily profile of arterial pressure. Vestnik Novyh Medicinskih Tekhnologij = Bulletin of the New Medical Technologies. 2016;10(4):192–197. In Russian].

13. Базина И. Б. Особенности суточного профиля артериального давления и типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных эссенциальной артериальной гипертензией молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(5):27–30. [Bazina IB. Features of the daily profile of arterial pressure and types of left ventricular myocardial remodeling in patients with essential arterial hypertension of young age. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(5):27–30. In Russian].

14. Волков В. С., Мазур Е. С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2000;3:27–30. [Volkov VS, Mazur ES. Interrelation of the circadian rhythm of arterial pressure and secondary heart changes in patients with essential hypertension. Kardiologiya. 2000;3:27–30. In Russian].

15. Жикина Н. П., Козиолова Н. А., Коннова О. Л. Суточный профиль артериального давления у молодых спортсменов в межсоревновательный период. Спортивная медицина: наука и практика. 2017;7(1):60–64. [Zhikina NP, Koziolova NA, Konnova OL. Daily profile of blood pressure in young protstsenov in the inter-competition period. Sportivnaya Medicina: Nauka i Praktika = Sports Medicine: Science and Practice. 2017;7(1):60–64. In Russian].

16. Лямина Н. П., Сенчихин В. Н., Наливаева А. В., Котельникова Е. В., Липчанская Т. П. Физические тренировки в коррекции артериального давления при маскированной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. CardioСоматика. 2017;8(1):51. [Lyamina NP, Senchihin VN, Nalivaeva AV, Kotel'nikova EV, Lipchanskaya TP. Physical training in the correction of blood pressure in masked arterial hypertension in young people. CardioSomatika = CardioSomatics. 2017;8(1):51. In Russian].

17. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(11):2193–2198. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ef6185

18. Schwartz JE, Burg MM, Shimbo D, Broderick JE, Stone AA, Ishikawa J et al. Clinic blood pressure underestimates ambulatory blood pressure in an untreated employer-based US Population: Results From the Masked Hypertension Study. Circulation. 2016;134(23):1794–1807. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023404

19. Muntner P, Lewis CE, Diaz KM, Carson AP, Kim Y, Calhoun D et al. Racial differences in abnormal ambulatory blood pressure monitoring measures: Results from the Coronary Artery

Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Am J Hypertens. 2015;28(5):640–648. doi:10.1093/ajh/hpu193

20. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P et al. Determinants of white-coat hypertension. Blood Press Monit. 2004;9(6):307–309.

Информация об авторах

Ватутин Николай Тихонович — доктор медицинских наук, профессор, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака;

Склянная Елена Валериевна — кандидат медицинских наук, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака.

Author information

Nikolay T. Vatutin, MD, PhD, DSc, Professor, M. Gorky Donetsk National Medical University, V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery;

Elena V. Sklyannaya, MD, PhD, M. Gorky Donetsk National Medical University, V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 57.084:616.12–008.331.1

Экспрессия мРНК белков MARCKS и NAP-22 в различных слоях почек крыс со спонтанной гипертензией

А. С. Альдекеева^{1,2}, Ю. С. Крайнова¹,
Е. Д. Руденко¹, Н. З. Ключева¹

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

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

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию
14.05.18 и принята к печати 23.06.18.

Резюме

Цель исследования — изучить изменения уровня экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) двух основных субстратов протеинкиназы-C — MARCKS (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) и NAP-22 (neuronal axonal membrane protein) у крыс со спонтанной гипертензией (крысы линии SHR) и их нормотензивного контроля (крысы линии WKY) в корковом, мозговом слоях и сегменте почек и выявить возможные межлинейные различия между этими показателями. **Материалы и методы.** В работе использовали самцов крыс линий SHR и WKY (в качестве нормотензивного контроля). Уровень мРНК MARCKS и NAP-22 определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Уровень экспрессии мРНК белка MARCKS у крыс линии SHR в корковом слое был выше по сравнению с мозговым в 1,5 раза ($p = 0,0001$), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ($p = 0,002$). При этом обнаружилось различие между корковым слоем и сегментом ($p = 0,001$). У крыс линии WKY в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка MARCKS был выше по сравнению с мозговым ($p = 0,0005$). Между корковым слоем и сегментом отличия отсутствовали ($p = 0,011$), как и между мозговым слоем и сегментом ($p = 0,716$). Уровень экспрессии мРНК белка NAP-22 у крыс линии SHR в корковом слое был выше по сравнению с мозговым в 2 раза ($p = 0,001$), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ($p = 0,005$). При этом различий между корковым слоем и сегментом не обнаружено ($p = 0,011$). У крыс линии WKY в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка NAP-22 был также выше по сравнению с мозговым, но в 1,5 раза ($p = 0,001$), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ($p = 0,002$). Различий между корковым слоем и сегментом также не обнаружено ($p = 0,011$). При этом мы не выявили межлинейных различий у исследуемых животных, как в уровнях экспрессии мРНК белка MARCKS в корковом ($p = 0,872$), в мозговом ($p = 0,024$) слоях и в сегменте почек ($p = 0,520$), так и в уровнях экспрессии мРНК белка NAP-22 в корковом ($p = 0,028$), в мозговом ($p = 0,028$) слоях и в сегменте почек ($p = 0,978$). **Выводы.** Как у крыс линии SHR, так и у крыс линии WKY уровень экспрессии мРНК белков MARCKS и NAP-22 в корковом и мозговом слоях почек отличается, при этом у крыс линии WKY эти различия менее выражены. В то же время межлинейных различий в уровнях экспрессии мРНК белков NAP-22 и MARCKS у крыс линий SHR и WKY в корковом и мозговом слоях и сегменте почек обнаружить не удалось.

Ключевые слова: крысы со спонтанной гипертензией, почки, корковый слой, мозговой слой, белки MARCKS и NAP-22

Для цитирования: Альдекеева А. С., Крайнова Ю. С., Руденко Е. Д., Ключева Н. З. Экспрессия мРНК белков MARCKS и NAP-22 в различных слоях почек крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):435–440. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-435-440

MARCKS and NAP-22 proteins mRNA expression in renal cortex and renal medulla of rats with spontaneous hypertension

A. S. Aldekeeva^{1,2}, Y. S. Kraynova¹,
E. D. Rudenko¹, N. Z. Klyueva¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, St Petersburg, Russia

² Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalya Z. Klyueva,
Pavlov Institute of Physiology,
6 Makarov emb., St Petersburg,
199034 Russia.
E-mail: KlyuevaNZ@infran.ru,
natklyueva@mail.ru

Received 14 May 2018;
accepted 23 June 2018.

Abstract

Objective. To study the changes in mRNA expression level of two main protein kinase C substrates — MARCKS and NAP-22 — in rats with spontaneous hypertension (SHR rats) and in normotensive control rats (WKY rats) in renal cortex, renal medulla and total kidney. We also aimed at the identification of possible interstrain differences between the mRNA expression levels. **Design and methods.** We assessed the level of MARCKS and NAP-22 mRNA by real-time polymerase chain reaction in male SHR and WKY (as a normotensive control) rats. **Results.** In SHR rats, MARCKS mRNA expression level in renal cortex was 1,5 times higher than in renal medulla ($p = 0,0001$) and also higher than in total kidney ($p = 0,001$), in renal medulla it was lower than in total kidney ($p = 0,002$). In WKY rats, MARCKS mRNA expression level in renal cortex was higher than in renal medulla ($p = 0,0005$). There was no differences neither between renal cortex and total kidney ($p = 0,011$), nor between renal medulla and total kidney ($p = 0,716$). In SHR rats, NAP-22 mRNA expression level in renal cortex was twofold higher than in renal medulla ($p = 0,001$), in renal medulla it was lower than in total kidney ($p = 0,005$), the differences between renal cortex and total kidney were less significant ($p = 0,011$). In WKY rats, NAP-22 mRNA expression level in renal cortex was 1,5 times higher than in renal medulla ($p = 0,001$), while in renal medulla it was lower than in total kidney ($p = 0,002$). There was no significant difference in NAP-22 mRNA expression level between renal medulla and total kidney ($p = 0,011$). There were no significant interstrain differences in the animal groups either in the levels of MARCKS mRNA expression in renal cortex ($p = 0,872$), in renal medulla ($p = 0,024$) or in total kidney ($p = 0,520$). Neither there were differences in the levels of NAP-22 mRNA expression in cortex ($p = 0,028$), in medulla ($p = 0,028$) and in total kidney ($p = 0,978$). **Conclusions.** In both SHR and WKY rat strains, the level of MARCKS and NAP-22 mRNA expression in cortical and medullary kidney layers is different, in WKY rats these differences are less pronounced. At the same time, interstrain differences in NAP-22 and MARCKS mRNA expression levels in cortical, medullary layers and in total kidney of SHR and WKY rats were not found.

Key words: spontaneous hypertensive rats, kidney, MARCKS, NAP-22

For citation: Aldekeeva AS, Kraynova YS, Rudenko ED, Klyueva NZ. MARCKS and NAP-22 proteins mRNA expression in renal cortex and renal medulla of rats with spontaneous hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):435–440. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-435-440

Введение

Ранее нами у крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR) в различных органах и тканях были обнаружены существенные отличия в экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) белков — основных субстратов протеинкиназы-С (ПКС) и их содержании в цитозоле по сравнению с нормотензивными крысами линии WKY [1, 2]. К ним относятся белки NAP-22 (neuronal axonal membrane protein 22), MARCKS (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) и GAP-43 (growth associated protein 43). Такие изменения могут быть связаны с генетически детерминированными нарушениями метаболизма кальция в клетке, которые приводят к повышению несвязанного кальция в цитозоле у крыс со спонтанной гипертензией [3], в результате чего может изменяться функционирование кальций-зависимых ферментов и каскадов передачи внутриклеточного сигнала, в частности активность ряда форм ПКС.

Различные нагрузки, влияющие на патогенез артериальной гипертензии у крыс линии SHR, такие как дефицит экзогенного кальция и повышенное потребление NaCl, сильнее всего действуют на почки [4].

Так как за пределами центральной нервной системы из основных субстратов ПКС обнаружены лишь MARCKS и NAP-22 [5, 6], то представлялось важным при спонтанной гипертензии у крыс исследовать в почках особенности экспрессии именно этих двух мРНК белков. Это подтверждалось тем, что ранее были обнаружены существенные межлинейные различия у крыс линий SHR и WKY в ответе на повышенное потребление NaCl в центральной нервной системе и почках [8]. При этом вставал вопрос, имеются ли исходные межлинейные различия в этих показателях до воздействия нагрузок.

Функции белков MARCKS и NAP-22 в клетке несколько отличаются, хотя оба они связаны с цитоскелетом [9] и процессами экзоцитоза в подоцитах [6]. В этих условиях важно выяснить, возникают ли при артериальной гипертензии какие-либо изменения в экспрессии мРНК этих белков. Так как имеются данные о том, что в гломерулярном аппарате почек и в дистальных трубчатках крыс SHR имеются различия между функционированием транспортных систем, связанных именно с состоянием цитоскелета [10], то существуют предпосылки для послойного изучения особенности экспрессии мРНК белков MARCKS и NAP-22 в корковом и мозговом слоях почек [9].

Методика

В исследовании использовались образцы почечной ткани 10 взрослых самцов крыс линии SHR и 10 взрослых самцов крыс линии WKY массой $280,7 \pm 9,5$ г, в возрасте приблизительно 90 дней.

Все животные содержались в клетках со свободным доступом к корму и воде в условиях 12-часового светового дня. Уровень артериального давления экспериментальных животных соответствовал характерному для данной линии.

Животные были декапитированы под легким эфирным наркозом с последующим забором ткани почек. Все исследования были проведены в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными и с разрешения комиссии по биоэтике ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН.

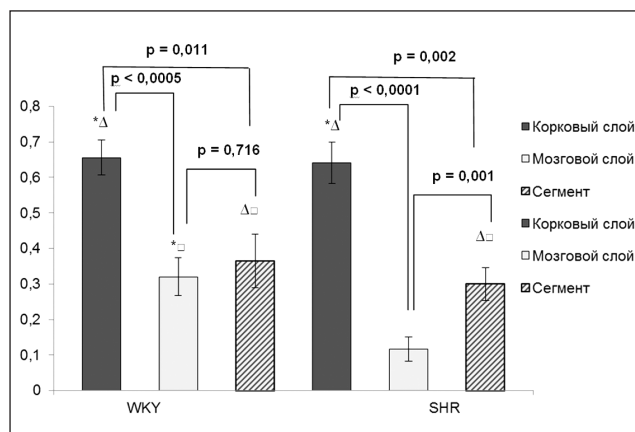
Из образцов почечной ткани (корковый, мозговой слой и общий сегмент ткани почек) крыс обеих линий была выделена общая РНК с помощью набора Quick-RNA™ MiniPrepKit (ZymoResearch, США) согласно протоколу исследования. Син-

Таблица

ПРАЙМЕРЫ И ЗОНДЫ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ТРАНСКРИПТОВ ГЕНОВ MARCKS, NAP-22 И β -АКТИНА

Ген	Праймеры и зонды	Последовательность (5–3')
MARCKS	MarcksRAT_F58	TCGCTGCGGTCTTGGAGAACT
	MarcksRAT_R58	ACACCAACCCAAGGCTCTTTGTT
	MarcksRAT_PR68	(Cy5)TGCACCCATGCTGGCTTCTTCAACAAAG (BHQ-2)
NAP-22	rNAP-22-F2	AACTCCAAGATGGGAGGCAAG
	rNAP-22-R2	CAGCCTTCTTGTCTTTGTCTT
	rNAP-22 probe ROX	(ROX)CTACAATGTGAACGACGAGAAGGCCA (BHQ-2)
β -актин	Rat_ACTB_u	AGCCATGTACGTAGCCATCCA
	Rat_ACTB_1	TCTCCGAGTCCATCACAATG
	Rat_ACTB_Pr_up2	(FAM)TGTCCCTGTATGCCTCTGGTCGTACCAC (RTQ1)

Рисунок 1. Уровень экспрессии мРНК MARCKS в клетках мозгового, коркового слоев и сегмента ткани почек крыс линии WKY и SHR

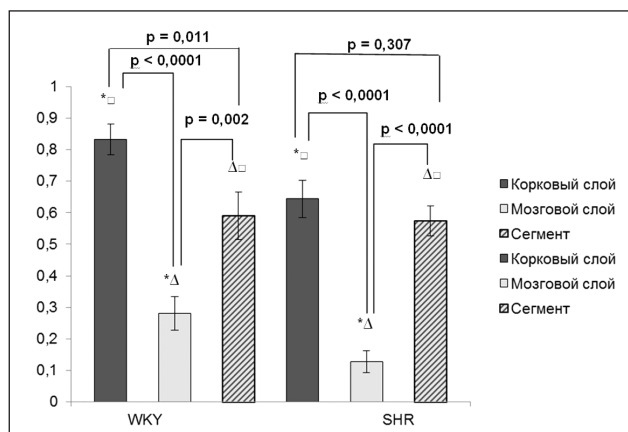


Примечание: □ — значимые различия между корковым слоем и сегментом; Δ — значимые различия между мозговым слоем и сегментом; * — значимые различия между корковым и мозговым слоями. Данные представлены в виде средних и ошибок среднего в относительных единицах.

тез комплементарной ДНК осуществляли обратной транскрипцией с помощью набора реагентов «ОТ-1» («Синтол», Россия). Уровни экспрессии MARCKS и NAP-22 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием специфических праймеров (табл.) и набора реагентов для проведения ПЦР-РВ («Синтол», Россия) на амплификаторе АНК-32 (ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН, Россия). Праймеры и зонды для детекции MARCKS и NAP-22 были синтезированы компанией «Бигль» (Россия). В качестве референса для нормировки результатов амплификации использовали ген β-актина, праймеры и зонд к нему были синтезированы компанией «Синтол» (Россия). Условия проведения ПЦР: 1-я стадия — 95 °C, 300 с (1 цикл); 2-я стадия — 60 °C, 40 с; 95 °C, 15 с (50 циклов). Определение значения порогового цикла реакции Ct (threshold cycle) осуществляли пороговым методом (как точки пересечения графика накопления ДНК и пороговой линии). Количественное выражение результатов проводилось с помощью расчета разницы экспрессии исследуемого гена относительно нормировочного гена по формуле $2^{-\Delta\Delta CT}$ [11]. Праймеры и зонды для детекции транскриптов генов MARCKS, NAP-22 и β-актина приведены в таблице.

Различия уровней экспрессии мРНК белков NAP-22 и MARCKS анализировали с помощью t-критерия Стьюдента с уровнем значимости меньше 0,005 (округление производилось до 3-го знака после запятой). Результаты измерений представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего.

Рисунок 2. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 в клетках мозгового и коркового слоев, сегмента ткани почек крыс линии SHR и WKY



Примечание: □ — значимые различия между корковым слоем и сегментом; Δ — значимые различия между мозговым слоем и сегментом; * — значимые различия между корковым и мозговым слоями. Данные представлены в виде средних и ошибок среднего в относительных единицах.

Для статистической обработки использовалось программное обеспечение LibreOffice Calc 5.4.7.2.

Результаты

Мы провели оценку уровня содержания мРНК белков MARCKS и NAP-22 в образце, отражающем уровень экспрессии этих мРНК, в клетках коркового, мозгового слоев почечной ткани и целого сегмента ткани почек у крыс линий SHR и WKY.

На рисунке 1 у крыс линии SHR в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка MARCKS был выше по сравнению с мозговым в 1,5 раза ($p = 0,0001$), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ($p = 0,001$). При этом обнаружилось различия между корковым слоем и сегментом ($p = 0,002$). У крыс линии WKY в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка MARCKS был выше по сравнению с мозговым ($p = 0,0005$). Отличия между корковым слоем и сегментом отсутствовали ($p = 0,011$), как и между мозговым слоем и сегментом ($p = 0,7$).

На рисунке 2 у крыс линии SHR в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка NAP-22 был выше по сравнению с мозговым в 2 раза ($p = 0,001$), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте (0,005). При этом различий между корковым слоем и сегментом не обнаружено ($p = 0,011$). У крыс линии WKY в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка NAP-22 был также выше по сравнению с мозговым, но в 1,5 раза ($p = 0,001$), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ($p = 0,002$). Различий между корковым слоем и сегментом также не было обнаружено ($p = 0,011$).

При этом не удалось обнаружить межлинейных различий в распределении исследуемых показателей у крыс линий SHR и WKY.

Из полученных результатов видно, что у крыс обеих линий общий уровень экспрессии мРНК белка MARCKS не различается, но имеет место разница в уровнях экспрессии между слоями почек. У крыс линии WKY эта тенденция распределения мРНК сохраняется, но выражена она слабее.

Сравнение данных, полученных при послойном анализе образцов почечной ткани с данными, полученными для целого сегмента, показало, что мРНК исследуемых белков распределена по-разному в разных слоях почек, что невозможно выявить при исследовании целого сегмента.

Обсуждение

Анализ полученных результатов требует рассмотрения функций белков — основных субстратов ПКС в клетке.

Несмотря на то, что оба исследуемых белка активно взаимодействуют с мембраной, регулируя сходные процессы, их роль во внутриклеточных процессах в тканях почек несколько различается. Оба белка (MARCKS и NAP-22), ассоциированные с мембраной, взаимодействуют с актиновым цитоскелетом, способствуя росту периферических актиновых структур. Согласно современным представлениям, экспрессия мРНК исследуемых белков связана с процессами морфогенеза и клеточной подвижности, эти белки накапливаются в мембранных «рафтах» (участки плазматической мембраны, обогащенные гликофинголипидами и холестерином), где они взаимодействуют с PIP2 (фосфатидилинозитолбифосфатом) [12].

MARCKS обеспечивает поддержание формы и подвижность клеток, участвует в процессах секреции, трансмембранном транспорте, регуляции клеточного цикла [13], он связан с патогенезом карциномы почечных клеток и других заболеваний, связанных с путем передачи внутриклеточного сигнала с участием фосфоинозитид-3-киназы и белком АКТ семейства протеинкиназы B, а также может способствовать росту опухоли, усиливая процессы пролиферации, а не блокируя апоптоз [14]. NAP-22 обеспечивает рост нейритов и навигацию конусов роста при формировании нейрональных сетей, участвует в процессах реорганизации синаптических контактов и нейрорегенерации [13] и, кроме того, участвует в процессах апоптоза, выходя при этом из ядра в цитоплазму клеток [15]. NAP-22 влияет на связывание белка WT1 (Wilms' tumor-1 protein) с белком, ограничивающим процесс митоза на стадии формирования веретена деления. В комплексе

белок WT1 и NAP-22 могут выступать в качестве регулятора транскрипции некоторых генов [16].

Вышеперечисленное указывает на важную роль белков MARCKS и NAP-22 в клетке, особенно при различных патологических процессах. Поэтому представлял интерес вопрос об их возможной роли в тканях почек при спонтанной гипертензии, то есть в условиях генетически детерминированных нарушений обмена кальция в клетках. Однако в почках мы не смогли обнаружить значимых межлинейных различий в уровне экспрессии мРНК белка MARCKS между крысами линии SHR и их нормотензивным контролем. В мозговом и корковом слоях почек между крысами линий SHR и WKY различия в уровне экспрессии мРНК MARCKS также отсутствовали, хотя наблюдались различия в его уровнях между разными слоями. Видимо, имеющиеся клеточные нарушения у крыс линии SHR, приводящие к развитию спонтанной гипертензии, мало изменяют уровень активности ПКС в почках, о чем свидетельствует отсутствие значимых изменений уровня экспрессии мРНК ее преобладающих субстратов. Наблюдалось также некоторое, хотя и незначимое увеличение уровня экспрессии мРНК NAP-22 у крыс линии SHR в корковом и мозговом слоях почки. Это может быть связано с особой ролью NAP-22 при развитии апоптоза в почках, локализованного в тубулярных клетках, и согласуется с данными о повышении общей экспрессии мРНК NAP-22 в почках при некоторых патологических состояниях [17], что может быть следствием того, что крысы линии SHR являются экспериментальной моделью эссенциальной гипертензии, а не симптоматической — почечной.

Выводы

У крыс линии SHR по-разному экспрессируются мРНК белков NAP-22 и MARCKS в корковом и мозговом слоях почек.

У крыс линии WKY наблюдаются такие же закономерности, но менее выраженные.

Межлинейных различий в уровнях экспрессии мРНК белков NAP-22 и MARCKS у крыс линий SHR и WKY в корковом и мозговом слоях и сегменте почек обнаружить не удалось.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 65.2). / The study was supported by the Program of the Fundamental Research by State Academies in 2013–2020 (SP-14, section 65.2).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ключева Н.З., Руденко Е.Д., Альдекеева А.С., Плеханов А.Ю., Чернышев Ю.И., Антонова О.С. Влияние солевой нагрузки на уровень обмена белка NAP 22 — мажорного субстрата протеинкиназы C — в гиппокампе и теменной коре крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):325–331. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-325-331 [Klyueva NZ, Rudenko ED, Aldekeeva AS, Plekhanov AY, Chernyshev YI, Antonova OS. Metabolism of the major protein kinase C substrate NAP-22 in hippocampus and parietal cortex of spontaneously-hypertensive rats: the impact of dietary salt load. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23 (4):325–331. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-325-331. In Russian].
2. Плеханов А.Ю., Антонова О.С., Петрова Е.И., Резник С.Я., Ключева Н.З. Изменения обмена регуляторного белка мозга NAP-22 у крыс со спонтанной гипертензией и крыс линии WKY на ранних этапах постнатального онтогенеза, рожденных и выращенных самками при дефиците экзогенного кальция. Доклады Академии наук. 2013;452(2):233–237. [Plekhanov AY, Antonova OS, Petrova EI, Reznik SYa, Klyueva NZ. Changes in the metabolism of the regulatory brain protein NAP-22 in spontaneously hypertensive rats and WKY rats in early postnatal period born and brought up in the environment with exogenous calcium deficiency. Reports of the Academy of Sciences. 2013;452(2):233–237. In Russian].
3. Segura-Chama P, López-Bistrain P, Pérez-Armendáriz EM, Jiménez-Pérez N, Millán-Aldaco D, Hernández-Cruz A. Enhanced Ca²⁺-induced Ca²⁺ release from intracellular stores contributes to catecholamine hypersecretion in adrenal chromaffin cells from spontaneously hypertensive rats. Pflügers Archiv — Eur J Physiol. 2015;467(11):2307–2323.
4. Ruilope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. Nephrol Dialysis Transpl. 2001;16(suppl 1):50–52.
5. Brudvig JJ, Weimer JM. X MARCKS the spot: myristoylated alanine-rich C kinase substrate in neuronal function and disease. Front Cell Neurosci. 2015;9:407. doi:10.3389/fncel.2015.00407
6. Mosevitsky M, Silicheva I. Subcellular and regional location of “brain” proteins BASP1 and MARCKS in kidney and testis. Acta Histochemica. 2011;113(1):13–18.
7. Ключева Н.З., Руденко Е.Д., Альдекеева А.С., Плеханов А.Ю., Корнева Н.А., Петрова Е.И. Влияние повышенного потребления NaCl на уровень обмена белков NAP-22 и MARCKS — мажорных субстратов протеинкиназы-C в почках крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):574–580. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-574-580 [Klyueva NZ, Rudenko ED, Aldekeeva AS, Plekhanov AY, Korneva NA, Petrova EI. The impact of high salt consumption on the renal metabolism of NAP-22 and MARCKS, major protein kinase C substrates, in spontaneously hypertensive rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):574–580. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-574-580 In Russian].
8. Caroni P. Actin cytoskeleton regulation through modulation of PI (4, 5) P2 rafts. EMBO J. 2001;20(16):4332–4336.
9. Baumann M, van Essen H, Hermans JR, Smits JF, Struijker-Boudier HA. Functional and structural postglomerular alterations in the kidney of prehypertensive spontaneously hypertensive rats. Clinical and Experimental Hypertension. 2004;26(7–8):663–672.
10. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C (T) method. Nat Protoc. 2008;3(6):1101–1108.

11. Laux T, Fukami K, Thelen M, Golub T, Frey D, Caroni GAP43, MARCKS and CAP23 modulate PI (4, 5) P2 at plasmalemmal rafts, and regulate cell cortex actin dynamics through a common mechanism. J Cell Biol. 2000;149(7):1455–1472.

12. Mosevitsky MI. Nerve ending “signal” proteins GAP-43, MARCKS and BASP1. Intern Rev Cytol. 2005;245:245–325.

13. Chen CH, Fong LWR, Yu E, Wu R, Trott JF, Weiss RH. Upregulation of MARCKS in kidney cancer and its potential as a therapeutic target. Oncogene. 2017;36(25):3588.

14. Ohsawa S, Watanabe T, Katada T, Nishina H, Miura M. Novel antibody to human BASP1 labels apoptotic cells post-caspase activation. Biochem Biophys Res Communications. 2008;371(4):639–643.

15. Shandilya J, Roberts SGE. A role of WT1 in cell division and genomic stability. Cell Cycle. 2015;14(9):1358–1364.

16. Sanchez-Nino MD, Fernandez-Fernandez B, Perez-Gomez MV, Poveda J, Sanz AB, Cannata-Ortiz P et al. Albumin-induced apoptosis of tubular cells is modulated by BASP1. Cell Death Dis. 2015;6(2):e1644.

Информация об авторах

Альдекеева Анна Сергеевна — младший научный сотрудник группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, младший научный сотрудник лаборатории методов и инструментов генетического и иммуногистохимических видов анализа ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН;

Крайнова Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Руденко Егор Дмитриевич — младший научный сотрудник группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Ключева Наталья Зиновьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН.

Author information

Anna S. Aldekeeva, Junior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Junior Research, Laboratory of Methods and Instruments for Genetic and Immunoassay Analysis, Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences;

Yulia S. Kraynova, Junior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences;

Egor D. Rudenko, Junior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences;

Natalya Z. Klyueva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.45:616.12–008.331.1

Морфологическая картина очаговых поражений надпочечников у больных артериальной гипертензией с кризовым течением

**В. Г. Чобитько, О. В. Максимова, М. М. Орлова,
А. В. Фролова, А. М. Напшева**
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, Россия

Контактная информация:
Орлова Марина Михайловна,
ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России,
Ул. Большая Горная, д. 43, Саратов,
Россия, 410030.
Тел.: +7(8452)28–79–20
E-mail: badakmm84@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
26.09.17 и принята к печати 26.08.18.*

Резюме

Цель исследования — оценка морфологической картины очаговых образований надпочечников после выполненной адреналэктомии и сопоставление полученных результатов исследования с уровнем артериального давления (АД), характером течения артериальной гипертензии, возрастом и полом больных. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезней 44 пациентов, прооперированных в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратова в период с 2004 по 2016 год по поводу очаговых образований надпочечников. Критерием исключения явилась артериальная гипертензия почечного генеза. **Результаты.** У большинства обследованных (72,7 %) имело место кризовое течение артериальной гипертензии, обусловленное в основном гормонально активными опухолями надпочечников: феохромоцитомой, кортикостеромой и альдостеромой. У 12,5 % больных артериальной гипертензией с кризовым течением диагностированы гормонально неактивные опухоли надпочечников, то есть у этой категории лиц имела место эссенциальная артериальная гипертензия. У 27,3 % обследованных адреналэктомия проведена в связи с наличием инциденталом, среди которых в 16,7 % случаев диагностированы «немые» опухоли хромоаффинной ткани, не сопровождавшиеся повышением АД. **Выводы.** 1. В большинстве случаев (87,5 %) кризовое течение артериальной гипертензии у пациентов, прооперированных по поводу очагового образования надпочечника, обусловлено гормонально активной опухолью. 2. Кризовое течение артериальной гипертензии надпочечникового генеза чаще диагностируется у женщин среднего возраста, сопровождается более высокими показателями АД, меньшими размерами аденом надпочечников по сравнению с аналогичными показателями у больных, которым адреналэктомия была выполнена по поводу гормонально неактивных аденом. 3. По данным морфологического исследования удаленных инциденталом, среди них в 16,7 % случаев диагностирована феохромоцитома, протекавшая бессимптомно. 4. Необходим поиск вторичной гипертензии надпочечникового генеза у всех больных артериальной гипертензией, характеризующейся кризовым течением.

Ключевые слова: кризовое течение артериальной гипертензии, опухоли надпочечников, феохромоцитома, альдостерома, глюкокортикостерома

Для цитирования: Чобитко В. Г., Максимова О. В., Орлова М. М., Фролова А. В., Напиева А. М. Морфологическая картина очаговых поражений надпочечников у больных артериальной гипертензией с кризовым течением. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):441–447. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-441-447

Morphology of focal adrenal lesions in patients with adrenal hypertension

V. G. Chobitko, O. V. Maksimova, M. M. Orlova,
A. V. Frolova, A. M. Napsheva
Saratov State Medical University named V. I. Razumovsky,
Saratov, Russia

Corresponding author:
Marina M. Orlova,
Saratov State Medical University
named V. I. Razumovsky,
43 Bolshaya Gornaya street, Saratov
410030, Russia.
Phone: +7(8452)28–79–20
E-mail: badakmm84@mail.ru

Received 26 September 2017;
accepted 26 August 2018.

Abstract

Objective. To evaluate the morphology of focal formations of the adrenal glands after adrenalectomy. **Design and methods.** We analyzed the adrenal glands of 44 patients who underwent the surgery in the Research Institute of Fundamental and Clinical Urinephrology of Saratov in 2004–2016. Renovascular hypertension was the exclusion criterion. **Results.** The majority of the examined patients (72,7%) had adrenal hypertension, caused by hormonally active adrenal tumors: pheochromocytoma, corticosteroma and aldosterome. Hormonally inactive tumors were found in 12,5% patients with adrenal hypertension. Therefore, essential hypertension was diagnosed in these cases. In total 27,3% patients underwent resection of the incidentalomas, among them 16,7% were diagnosed as “silent” chromaffin tumors which do not lead to the blood pressure elevation. **Conclusions.** In the majority of cases (87,5%), patients who undergo surgery due to adrenal focal formation demonstrate adrenal hypertension related to a hormonally active tumor. Adrenal hypertension is more often diagnosed in middle-aged women, who show higher blood pressure, smaller adrenal glands compared to those who have hormonally inactive adenomas. Based on the morphological study, asymptomatic pheochromocytoma was diagnosed in 16,7% cases.

Key words: adrenal hypertension, adrenal tumors, pheochromocytoma, aldosteroma, adrenocortical adenoma

For citation: Chobitko VG, Maksimova OV, Orlova MM, Frolova AV, Napsheva AM. Morphology of focal adrenal lesions in patients with adrenal hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):441–447. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-441-447

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших медико-социальных проблем современности. В последние годы среди лиц с АГ возросла доля выявляемых симптоматических или вторичных АГ, что обусловлено совершенствованием лабораторно-инструментальных методов диа-

гностики [1]. На долю вторичных АГ приходится до 25% от общего количества [2], из них у 20–30% диагностируется гипертензия надпочечникового генеза. Среди последних наиболее частыми являются первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома и синдром эндогенного гиперкортицизма. На долю первичного гиперальдостеронизма приходит-

ся до 10% всех АГ [3, 4], опухоли хромоаффинной ткани являются причиной АГ в 0,5–1% случаев [5], синдром эндогенного гиперкортицизма относится к достаточно редкому этиологическому фактору АГ и диагностируется в 0,1% случаев в общей популяции [6].

Большинство гормонально активных новообразований надпочечников выявляются у лиц трудоспособного возраста, сопровождаются тяжелым, нередко кризовым течением АГ, чаще всего рефрактерной к воздействию основных групп антигипертензивных препаратов, что способствует развитию острых сосудистых катастроф, зачастую приводящих к инвалидизации, а в некоторых случаях и гибели больных [7].

Диагностика функциональной активности обнаруженных очаговых образований надпочечников является одной из наиболее сложных проблем клинической эндокринологии, что создает определенные трудности в выявлении их распространенности в популяции. По данным аутопсии она составляет от 1,4 до 8,7%, без учета опухолей, удаленных при жизни [8].

Затрудняет правильную диагностику также то, что на первый план в клинической картине у этих больных обычно выступают проявления АГ, преобладающие над эндокринной симптоматикой, что позволяет длительное время рассматривать данных пациентов как лиц, страдающих эссенциальной АГ.

Целью исследования явилась оценка морфологической картины очаговых поражений надпочечников после выполненной адреналэктомии и сопоставление результатов морфологического исследования с характером течения АГ, уровнем артериального давления (АД), возрастом и полом больных.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 44 пациентов, прооперированных в НИИ фундаментальной и клинической уро-нефрологии Саратова в период с 2004 по 2016 год по поводу очаговых образований надпочечников. У 32 (72,7%) больных наблюдалось кризовое течение АГ, у 12 (27,3%) пациентов повышение АД не зафиксировано.

Критерием исключения являлась АГ почечного генеза. Послеоперационный материал фиксировали в 10-процентном нейтральном забуференном растворе формалина. Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали с помощью микроскопа бинокулярного Motic B Series, морфометрическое исследование проводили с помощью микровизора медицинского

проходящего света μ Vizo-101 ЛОМО. При морфометрии с целью дифференциальной диагностики между различными опухолевыми образованиями надпочечников измеряли толщину коркового и мозгового вещества, размеры внеопухолевой ткани. При подозрении на феохромоцитому для визуализации специфических секреторных гранул использовали метод импрегнации серебром по Гримелиусу. При гистологическом исследовании опухоли верифицировали в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей надпочечников (ВОЗ, 2002 г.): опухоли коркового слоя надпочечников (аденомы, карциномы), опухоли мозгового слоя надпочечников (феохромоцитомы доброкачественные и злокачественные), другие опухоли надпочечников (миелолипома, ганглионеврома). В адренокортикальных и медуллярных опухолях оценивали наличие полиморфизма клеток и ядер, гиперхромии ядер, количество митозов в 10 полях зрения при увеличении 400, наличие некрозов, кальцификатов, очагов миелолипоматоза [9].

Обработка и анализ данных проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA, 2016), версии 12.0. Показатели с несимметричным распределением количественных признаков, отличным от нормального распределения, представлены в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го процентилей). При сравнении двух независимых групп по количественному признаку применяли непараметрические методы проверки статистических гипотез — критерий Манна–Уитни (U-test). Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот и долей в группе в процентах. Статистически значимым для всех показателей считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди всех больных, прооперированных по поводу очагового образования надпочечника, у 16 человек (36,3%) диагностирована феохромоцитома, у 10 — адренокортикостерома (22,7%), у 4 (9,2%) — альдостерома, у 14 пациентов (31,8%) выявлены гормонально неактивные опухоли надпочечников.

АГ с кризовым течением отмечалась у 32 пациентов (72,7% от общего числа обследованных) в основном трудоспособного возраста от 22 до 68 лет (средний возраст — $50,5 \pm 5,2$ года), преимущественно женского пола — 26 женщин (81,3%) и 6 мужчин (18,7%). Поводом для визуализации надпочечников на амбулаторном этапе — с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) — у всех

больных явилась АГ, плохо поддававшаяся терапии различными группами антигипертензивных препаратов и сопровождавшаяся кризовым подъемом АД до 220–240 / 110–130 мм рт. ст. Пароксизмальное повышение АД сопровождалось многообразными клиническими проявлениями, среди которых, кроме головной боли и головокружения, чаще других встречались сердцебиение, потливость, боль в поясничной области, боль в животе, ощущение внутренней дрожи, чувство страха. Факторы, провоцирующие развитие криза, такие как физическая нагрузка, стрессовая ситуация, были выявлены только в 25 % случаев. Частота возникновения кризов варьировала от 1 до 3 в месяц.

На амбулаторном этапе анализировались клинические симптомы и лабораторные показатели гормональной активности опухолей надпочечников, включавшие уровень метанефрина в суточном объеме мочи, содержания кортизола, калия, натрия, альдостерона, ренина крови.

У пациентов с глюкокортикостеромой уровень кортизола крови натощак составлял 823 (789; 912) нмоль/л, кортизола в суточном количестве мочи — 583 (508; 644) нмоль/л. Результаты большой пробы с дексаметазоном (8 мг) были отрицательными. У пациентов с альдостеромой уровень альдостерона крови в положении лежа составил 516 (458; 589) нмоль/л, ренина крови — 1,8 (1,3; 2,5) мкМЕ/мл. У лиц с феохромоцитомой содержание метанефрина в суточном количестве мочи составило 495 (426; 572) мкг/сут.

Всем пациентам была выполнена односторонняя адреналэктомия. У большинства больных АГ, характеризовавшейся кризовым течением (28 из 32 пациентов, 87,5 %), диагностированы гормонально активные опухоли надпочечников, у 4 больных (12,5 %) — гормонально неактивные опухоли (табл. 1).

Доля гормонально неактивных опухолей надпочечников статистически значимо превышала их долю среди пациентов с некризовым течением АГ, в группе же гормонально активных опухолей надпочечников выявлена противоположная тенденция: их доля у пациентов с некризовым течением АГ статистически значимо ниже их доли среди кризовых. Об этом свидетельствует тот факт, что 95-процентные доверительные интервалы (ДИ) для них не перекрываются и $p = 10^{-5}$.

По результатам морфологического исследования, среди гормонально активных опухолей феохромоцитомы обнаружена у 14 пациентов (50 %), аденокортикостерома и альдостерома — у 10 (35,7 %) и 4 (14,3 %) человек соответственно.

Большинство пациентов (22 человека, 78,6 %), имевших гормонально активные опухоли, составили женщины, средний возраст которых соответствовал 53,7 (49,3; 58,2) годам, мужчин было 6 человек (21,4 %), их средний возраст составил 44,8 (40,7; 47,1) года ($p = 0,02$). В указанной группе у 20 женщин и всех шестерых мужчин отмечалось кризовое течение АГ, лишь у 2 женщин выявлена эссенциальная АГ (табл. 2). Полученные нами результаты совпадают с литературными данными об увеличении случаев новообразований надпочечников с увеличением возраста пациентов. Так, по данным Н. В. Молашенко с соавторами (2010), частота развития опухолей надпочечников среди лиц старше 50 лет составляет 3–7 %, тогда как у лиц моложе 30 лет — только 0,2 % [8].

Распределения по типу опухоли (феохромоцитомы, аденокортикостеромы, альдостеромы) статистически не различались в группах пациентов с кризовым и некризовым течением АГ.

Использована компактная форма записи, при которой их границы ДИ представлены в виде подстрочных индексов.

Таблица 1

СТРУКТУРА ВЫЯВЛЕННЫХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКА

	Очаговые образования надпочечника			Точное значение Р
	Всего выявлено	Выявлено у пациентов с некризовым течением АГ	Выявлено у пациентов с некризовым течением АГ	
Опухоли надпочечников	44 1,00	12 _{0,56} 0,72 _{0,86}	32 _{0,14} 0,27 _{0,24}	10 ⁻⁵
Гормонально неактивные опухоли	14 _{0,17} 0,32 _{0,49}	10 _{0,50} 0,83 _{0,98}	4 _{0,04} 0,12 _{0,30}	
Гормонально активные опухоли	30 _{0,51} 0,68 _{0,83}	2 _{0,02} 0,17 _{0,50}	28 _{0,70} 0,88 _{0,96}	

Таблица 2

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГОРМОНАЛЬНО АКТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Опухоли надпочечников	Всего выявлено	Выявлено у пациентов с некризовым течением АГ	Выявлено у пациентов с некризовым течением АГ	Точное значение Р
Феохромоцитома	16 0,20 0,36 0,56	2 0,01 0,17 0,56	14 0,27 0,50 0,73	0,63
Адренокортикостерома	10 0,10 0,23 0,42	0 0,00 0,00 0,32	10 0,16 0,36 0,60	
Альдостерома	4 0,02 0,09 0,25	0 0,00 0,00 0,32	4 0,04 0,14 0,37	

При морфологической верификации альдостеромы дифференциальный диагноз проводился с микроаденоматозной гиперплазией надпочечников, при этом обращали внимание на клеточный полиморфизм, наличие атрофии внеопухолевой ткани. Морфологическая картина феохромоцитомы не имела отличий от общепринятого описания строения опухоли и представляла собой обилие клеток разного размера, формы, без признаков атипизма клеток. По гистологическому строению различали опухоли солидного, трабекулярного и смешанного типа: 6, 3 и 5 человек соответственно [10].

У 4 больных (12,5 %) АГ с кризовым течением диагностированы гормонально неактивные опухоли надпочечников, то есть у этой категории лиц имела место эссенциальная АГ. Средний возраст пациентов данной группы составил 65,4 (63,0; 68,2) года, что было значимо выше возраста лиц с гормонально активными опухолями надпочечников — 51,8 (47,3; 55,5) года ($p = 0,008$), среди сопутствующих заболеваний у всех диагностированы ишемическая болезнь сердца и гиперхолестеринемия.

Анализ уровня АД выявил более значительное его повышение у пациентов с гормонально активными опухолями надпочечников — до 196,4/100 (188/102; 216/114) мм рт. ст. — по сравнению с показателями АД у больных с неактивными образованиями — 160/100 (148/92; 173/109) мм рт. ст. ($p = 0,005$), при этом следует отметить, что размеры аденом в последней группе были существенно больше: 4,25 (3,18; 5,48) против 2,7 (1,9; 3,4) см ($p = 0,018$).

Односторонняя адреналэктомия также была выполнена 12 женщинам (27,3 % от общего числа обследованных) без АГ. Средний возраст пациенток данной группы — 51,5 (47,2; 56,1) года — не отличался от возраста женщин с кризовым течением АГ ($p = 0,38$), но был выше возраста мужчин той же

категории ($p = 0,03$). Поводом для визуализации надпочечников у пациентов с нормальными значениями АД на амбулаторном этапе явилось наличие разнообразной соматической патологии: полипы желудка, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, в двух случаях — рак сигмовидной кишки. Показанием к операции у этих больных являлись размеры инциденталом надпочечников, превышающие в диаметре 3 см (в среднем 3,9 (3,2; 4,8) см). Согласно литературным данным, частота выявления инциденталом надпочечников при проведении КТ колеблется от 0,2 до 7 %. Большинство инциденталом являются гормонально неактивными, но среди них с различной частотой могут встречаться кортизол- и альдостеронсекретирующие аденомы (5–15 и 1–7 % соответственно), феохромоцитомы (1,5–13 %), а также иногда адренокортикальный рак, метастазы рака вненадпочечниковой локализации [11, 13].

При проведении морфологического исследования у 10 из 12 наблюдавшихся нами пациентов с инциденталомами диагностированы гормонально неактивные опухоли надпочечников (83,3 %), и только у двух больных обнаружена феохромоцитома (16,7 %). По свидетельству различных литературных источников, опухоли хромоаффинной ткани могут протекать без АГ в 5–15 % случаев, тогда как другие авторы отмечают, что не менее 25 % феохромоцитом изначально были выявлены как инциденталомы и только около половины наблюдений сопровождалась АГ [2, 12].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения поиска вторичных гипертензий надпочечникового генеза у всех больных АГ, характеризующейся кризовым течением, поскольку последние более часто по сравнению с эссенциальной гипертензией приводят к сердечно-сосудистым катастрофам. Последнее особенно важно с учетом того фактора, что АГ надпочечникового

генеза чаще всего возникают у лиц трудоспособного возраста.

Выводы

1. В большинстве случаев (87,5%) кризовое течение АГ у пациентов, прооперированных по поводу очагового образования надпочечника, обусловлено гормонально активной опухолью.

2. Гормонально активные опухоли надпочечников у пациентов с кризовым течением АГ представлены в 50% случаев феохромоцитомой, в 35,7% — адренокортикостеромой, в 14,3% — альдостеромой.

3. Кризовое течение АГ надпочечникового генеза чаще диагностируется у женщин среднего возраста, сопровождается более высокими показателями АД, меньшими размерами аденом надпочечников по сравнению с аналогичными показателями у больных, которым адреналэктомия была выполнена по поводу гормонально неактивных аденом.

4. По данным морфологического исследования удаленных инциденталом, среди них в 16,7% случаев диагностирована феохромоцитома, протекавшая бессимптомно.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Газымов М. М., Шамитов Ю. П., Филиппов Д. С., Пушкарев А. В. Артериальная гипертензия надпочечникового и почечного генеза и наш опыт выявления и лечения больных. Медицинский вестник Башкортостана. 2014;9(1):46–49. [Gazymov M. M., Shamitov Yu. P., Filippov D. S., Puskharev A. V. Hypertension of adrenal and renal genesis. our experience of revealing and treating patients. Bashkortostan Medical Journal. 2014;9(1):46–49. In Russian].
- Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 208 с. [Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S. Adrenal cortex diseases and endocrine hypertension. Transl. from English. Ed. by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. M.: Rid Elsevier Publishing House, 2010. 208 p. In Russian].
- Надеева Р. А., Камашева Г. Р., Ягфарова Р. Р. Первичный гиперальдостеронизм в структуре артериальной гипертензии: актуальность проблемы. Вестник современной клинической медицины. 2015;8(6):98–102. [Primary hyperaldosteronism in the structure of arterial hypertension: relevance of the problem. Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015;8(6):98–102. In Russian].
- Москвичев П. В. Хирургические аспекты симптоматической артериальной гипертензии надпочечникового генеза: дис. канд. мед. наук. 14.00.27. Владивосток, 2005. 124 с. [Moskvichev P. V. Surgical aspects of symptomatic arterial hypertension of adrenal origin. PhD thesis. Vladivostok, 2005. 124 p. In Russian].

5. Чернышов В. Н., Аюпов А. М., Михеев Г. В. Опухоли надпочечников и артериальная гипертензия — проблема социальной значимости. Вестник ЮУрГУ. 2010;24:72–74 [Chernyshev V. N., Aupov A. M., Mikhayev G. V. Adrenal gland tumors and arterial hypertension are social important problems. Vestnik of the South Ural State University. 2010;24:72–74. In Russian].

6. Чихладзе Н. М., Чазова И. Е. Артериальная гипертензия при гиперсекреции глюкокортикоидов (синдром и болезнь Иценко–Кушинга). Consilium Medicum. 2008;10(3):88–92. [Chikhladze N. M., Chazova I. E. Arterial hypertension in glucocorticoid hypersecretion (syndrome and Cushing's disease). Consilium Medicum. 2008;10(3):88–92. In Russian].

7. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 752 с. [Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kreminskaya V. M. Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases: a textbook. M.: Medical Information Agency; 2008. 752 p. In Russian].

8. Молашенко Н. В., Юкина М. Ю., Солдатова Т. В., Рогаль Е. А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Проблемы эндокринологии. 2010;56(1):48–56. [Molashenko N. V., Iukina M. Yu., Soldatova T. V., Rogal' E. A. Problem Endocrinologii = Problems of Endocrinology. 2010;56(1):48–56. In Russian].

9. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. WHO classification of tumors: ed. by R. DeLellis, R. V. Lloyd, C. E. Heitz. Lyon: IARC Press, 2002. 320 p.

10. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005. [Paltsev M. A., Anichkov N. M. Atlas of human tumor pathology. M.: Meditsina, 2005. In Russian].

11. Молашенко Н. В., Платонова Н. М., Бельцевич Д. Г., Юкина М. Ю., Трошина Е. А. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):39–44. [Molashenko N. V., Platonova N. M., Beltsevich D. G., Yukina M. Yu., Troshina E. A. Diagnosis and differential diagnosis of adrenal incidentalomas. Ozhireniye i Metabolizm = Obesity and Metabolism. 2016;13(4):39–44. In Russian].

12. Степанова Ю. А., Тимина И. Е., Ашивкина О. И., Ветшева Н. Н., Косова И. А., Берелавичус С. В. Опухоли надпочечников: клиничко-лучевая диагностика (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2014;2:48–56. [Stepanova Yu. A., Timina I. E., Ashivkina O. I., Vetsheva N. N., Kosova I. A., Berelavichus S. V. Adrenal tumours: clinical and radiology diagnostics (review). Meditsinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization. 2014;2:48–56. In Russian].

Информация об авторах

Чобитько Виктория Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России;

Максимова Ольга Васильевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России;

Орлова Марина Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России;

Фролова Арина Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России;

Напшева Аннет Мухамедовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Author information

Viktoriya G. Chobitko, MD, PhD, Associate Professor, Endocrinology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky;

Olga V. Maksimova, MD, PhD, Assistant, Endocrinology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky;

Marina M. Orlova, MD, PhD, Assistant, Endocrinology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky;

Arina V. Frolova, MD, PhD, Assistant, Endocrinology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky;

Annet M. Napsheva, MD, PhD, Assistant, Endocrinology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.

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

Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции МММ17)

О. П. Ротарь¹, К. М. Толкунова², О. В. Мевша³,
А. М. Недбайкин⁴, А. М. Кочергина^{5,6}, А. А. Чернова⁷,
Р. Н. Шепель⁸, О. А. Рубаненко⁹, О. М. Посненкова¹⁰,
М. А. Евсеева¹¹, К. Г. Кожокар¹², Е. Р. Макеева¹³,
А. А. Таничева¹⁴, А. О. Конради^{1,15}, Е. В. Шляхто¹

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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

⁴ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Брянский областной кардиологический диспансер», Брянск, Россия

⁵ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

⁸ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Контактная информация:

Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702–37–56
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
01.06.18 и принята к печати 13.08.18.*

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, Саратов, Россия

¹¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Россия

¹² Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

¹³ Центр здоровья «Перспектива» Государственного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1», Ульяновск, Россия

¹⁴ Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Москва, Россия

¹⁵ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Актуальность. В 2017 году Международное общество по артериальной гипертензии и Мировая антигипертензивная лига организовали кампанию по измерению артериального давления (АД), которую назвали MMM17 — MAY MEASUREMENT MONTH 2017 для улучшения выявления артериальной гипертензии (АГ) и контроля АД у пациентов с АГ. Российское кардиологическое общество поддержало инициативу, и акция MMM17 с измерением АД была проведена в 11 российских городах. **Цель исследования** — определить информированность российского населения об уровне АД по результатам скрининга АГ в рамках акции MMM17. **Материалы и методы.** За май 2017 года в скрининге приняли участие 1532 человек из 11 городов России: Санкт-Петербург (119 участников), Москва (102), Белгород (28), Брянск (405), Кемерово (142), Красноярск (154), Самара (67), Саратов (59), Ставрополь (269), Ульяновск (50), Сургут (137). Участие было добровольным без ограничения по полу, возраст — старше 18 лет. Во время скрининга трехкратно измерялось АД с помощью автоматических и механических тонометров, заполнялся опросник о наличии сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, курении и употреблении алкоголя. Информация о росте и массе тела была получена со слов респондентов. **Результаты.** В скрининге приняли участие 1532 человека от 18 до 90 лет (средний возраст — $39,3 \pm 18,7$ года), из них 509 (33,2%) мужчин и 1023 (66,8%) женщины. Все участники были разделены на 3 группы согласно данным о дате последнего измерения АД: группа 1 — АД никогда ранее не измерялось ($n = 188$, 12,3%), группа 2 — измерение АД проводилось менее 1 года назад ($n = 630$, 41,1%), группа 3 — измерение АД выполнено более 1 года назад ($n = 714$, 46,6%). **Выводы.** Примерно половина участников российской популяции измеряла АД более года назад. Вне зависимости от возраста и пола в российской популяции наблюдается низкая осведомленность об уровне артериального давления, также недостаточная приверженность и достижение целевого уровня АД в рамках как первичной, так и вторичной профилактики.

Ключевые слова: скрининг, артериальная гипертензия, артериальное давление, приверженность, осведомленность

Для цитирования: Ротарь О. П., Толкунова К. М., Мевша О. В., Недбайкин А. М., Кочергина А. М., Чернова А. А., Шепель Р. Н., Рубаненко О. А., Посненкова О. М., Евсеева М. А., Кожокар К. Г., Макеева Е. Р., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции MMM17). Артериальная гипертензия. 2018;24(4):448–458. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458

Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the MMM17 activity)

O. P. Rotar¹, K. M. Tolkunova², O. V. Mevsha³,
A. M. Nedbaikin⁴, A. M. Kochergina^{5,6}, A. A. Chernova⁷,
R. N. Shepel⁸, O. A. Rubanenko⁹, O. M. Posnenkova¹⁰,
M. A. Evsevieva¹¹, C. G. Cojocari¹², E. R. Makeeva¹³,
A. A. Tanicheva¹⁴, A. O. Konradi^{1,15}, E. V. Shlyakhto¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

⁴ Bryansk Regional Cardiology Hospital, Bryansk, Russia

⁵ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases, Kemerovo, Russia

⁶ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

⁷ Krasnoyarsk State Medical University
named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

⁸ National Medical Research Center for Preventive Medicine,
Moscow, Russia

⁹ Samara State Medical University, Samara, Russia

¹⁰ Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

¹¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

¹² Khanty-Mansiysk Autonomous Region — Ugra District
Cardiology Out-Patient Clinics “Center of diagnostics
and cardiovascular surgery”, Surgut, Russia

¹³ Health center “Perspektiva”, City clinical hospital № 1,
Ulyanovsk, Russia

¹⁴ All-Russian Non-Governmental Organization “Russian Society
of Cardiology”, Moscow, Russia

¹⁵ ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Oxana P. Rotar,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-56
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Received 1 June 2018;
accepted 13 August 2018.*

Abstract

Background. The International Society of Hypertension and World Hypertensive League therefore joined forces to organize a concerted global effort by expanding World Hypertension Day to May Measurement Month 2017 (MMM17). The campaign was aimed to improve hypertension awareness and blood pressure control in participants with hypertension. Russian Society of Cardiology supported initiative — blood pressure measurement was performed in 11 Russian cities. **Objective.** The aim of our study was to estimate Russian population awareness about blood pressure in terms of campaign MMM17. **Design and methods.** During May 2017 we screened 1532 participants in 11 Russian cities: St Petersburg (119 participants), Moscow (102), Belgorod (28), Bryansk (405), Kemerovo (142), Krasnoyarsk (154), Samara (67), Saratov (59), Stavropol (269), Ulyanovsk (50), Surgut (137). All subjects participated voluntarily. Inclusion criteria was age older than 18 years old. Blood pressure (BP) was measured three times with automated and manual sphygmomanometers. Questionnaire regarding diabetes mellitus, cardiovascular diseases, smoking and alcohol intake was filled in. Respondents provided information about weight and height. **Results.** We examined 1532 participants aged 39.3 ± 18.7 years (from 18 to 90 years old), among them 509 (33.2%) males and 1023 (66.8%) females. All participants were divided into 3 groups according to the date of the last BP measurement: group 1 — BP has never been checked

before ($n = 188$, 12,3 %), group 2 — less than one year ago ($n = 630$, 41,1 %), group 3 — more than one year ago ($n = 714$, 46,6 %). **Conclusions.** About half of Russian participants checked blood pressure last time more than one year ago. Insufficient awareness, low compliance to antihypertensive medication and poor blood pressure control were found in Russian population independently of gender and age in both primary and secondary prevention.

Key words: screening, hypertension, blood pressure, compliance, awareness

For citation: Rotar OP, Tolkunova KM, Mevsha OV, Nedbaikin AM, Kochergina A M, Chernova AA, Shepel RN, Rubanenko OA, Posnenkova OM, Evsevieva MA, Cojocari CG, Makeeva ER, Tanicheva AA, Konradi AO, Shlyakhto EV. Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the MMM17 activity). Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya. 2018;24(4):448–458. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458

Введение

Во всем мире около 9,4 миллиона смертей в год напрямую связаны с повышением артериального давления (АД) [1]. Ожидается, что этот показатель будет только расти в связи с увеличением популяции и ее старением. Кроме того, что артериальная гипертензия (АГ) затрагивает более 1 млрд человек во всем мире, она является самой значимой причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний [2] и осложнений [3] — острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, деменции, почечной недостаточности, и все же остается недодиагностированной у большинства пациентов [4]. Возможно, отчасти из-за того, что АГ может протекать без сопутствующих симптомов и является настолько распространенной, что не получает достаточного внимания со стороны широкой общественности, медицинских работников и лиц, определяющих политику в области здравоохранения. Международные данные свидетельствуют о том, что повышенное АД характерно примерно для 24 % мужчин и 20 % женщин, только половина пациентов знают о повышенном АД и менее трети пациентов, получающих антигипертензивную терапию, фактически достигают целевых уровней АД [3].

В своем видении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире Всемирная федерация сердца определила повышенное АД в качестве одной из основных целей для достижения сокращения на 25 % хронических неинфекционных заболеваний к 2025 году [5]. Улучшение осведомленности о повышенном АД было определено в качестве важнейшего компонента для содействия этим амбициозным задачам. Всемирная федерация сердца также определила круг проблем, которые способствуют бремени болезней, вызванных повышенным артериальным давлением: от непреодолимых экологических причин до недостаточного образования населения и медицинских работников.

Всемирный день борьбы с артериальной гипертензией — это ежегодное мероприятие, про-

водимое 17 мая с момента его инициирования Всемирной антигипертензивной лигой в 2005 году. Оно является важным событием во многих странах по всему миру, во главе с отдельными национальными обществами и другими заинтересованными сторонами. В 2017 году Международное общество по артериальной гипертензии и Мировая антигипертензивная лига организовали кампанию по измерению артериального давления, которую назвали MMM17 — MAY MEASUREMENT MONTH 2017. Главные задачи скрининга — подчеркнуть необходимость усиления выявления АГ и снижение АД у пациентов с АГ, которые в этом нуждаются согласно современным рекомендациям [6]. В течение одного месяца в 80 странах мира было скринировано более 1,2 млн участников старше 18 лет [7]. Участники с АГ получили как минимум рекомендации по питанию и образу жизни для снижения АД. Ожидается, что подобный подход в среднем будет способствовать снижению систолического АД как минимум на 10 мм рт. ст., что, в свою очередь, приведет к 25-процентному уменьшению риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Российское кардиологическое общество поддержало международную инициативу MMM17 — скрининговое измерение АД было проведено в 11 российских городах.

Цель настоящего исследования — определить информированность российского населения об уровне АД по результатам скрининга АГ в рамках акции MMM17.

Материалы и методы

В течение мая 2017 года в скрининге приняли участие 1532 человек из 11 городов России (Санкт-Петербург, Москва, Белгород, Брянск, Кемерово, Красноярск, Самара, Саратов, Ставрополь, Ульяновск, Сургут). Участие в акции было добровольным без ограничения по полу, возраст старше 18 лет. Распределение участников по регионам представлено в таблице 1.

Обращает на себя внимание разнородность среднего возраста участников в регионах, что обусловлено различием в местах проведения скрининга и приглашаемого контингента. Так, в Белгороде, Красноярске, Ставрополе, Кемерове, Самаре измерение АД проводилось среди студентов старше 18 лет на базе высших учебных учреждений, в остальных городах были организованы специальные площадки для скрининга вне помещений

(на улицах, в супермаркетах) или внутри помещений (например, в холле стационарных лечебных учреждений скрининг был организован для посетителей, которые посещали пациентов и не измеряли ранее свое АД).

Во время скрининга измерения АД проводились с помощью автоматических и механических тонометров преимущественно на левой руке трехкратно с интервалом в 1 минуту. Средние показатели АД

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРОК УЧАСТНИКОВ В РЕГИОНАХ

Город	Количество, n	Средний возраст, годы	Мужчины, %
Санкт-Петербург	119	50,0 ± 13,5	19,3
Москва	102	55,0 ± 18,8	45,1
Белгород	28	20,7 ± 1,3	25,0
Брянск	405	52,1 ± 14,6	27,2
Кемерово	142	22,0 ± 1,8	26,8
Красноярск	154	31,0 ± 13,1	44,8
Самара	67	21,2 ± 0,7	26,9
Саратов	59	43,7 ± 19,5	44,1
Ставрополь	269	20,9 ± 1,9	41,6
Ульяновск	50	47,3 ± 16,9	34,0
Сургут	137	51,3 ± 12,8	31,4

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Параметр	Все	Мужчины	Женщины	p
Количество, n (%)	1532	509 (33,2%)	1023 (66,8%)	
Средний возраст, годы	39,3 ± 18,7	36,6 ± 17,8	40,6 ± 18,9	0,004
ИМТ, кг/м ²	25,3 ± 7,1	25,7 ± 4,4	25,0 ± 7,9	0,0001
Ожирение, n (%)	240 (17,2%)	77 (15,2%)	205 (20,0%)	0,019
Измерение АД более года назад, n (%)	902 (58,6%)	335 (65,8%)	567 (55,4%)	0,0001
Измерение АД менее года назад, n (%)	630 (41,4%)	174 (34,2%)	456 (44,6%)	0,0001
Среднее САД, мм рт. ст.	123,4 ± 19,4	128,9 ± 18,5	120,9 ± 19,8	0,007
Среднее ДАД, мм рт. ст.	78,2 ± 12,7	80,6 ± 14,8	76,9 ± 11,3	0,66
АГ, n (%)	544 (35,4%)	203 (39,9%)	341 (33,1%)	0,01
Прием АГТ среди участников с АГ, n (%)	347 (63,8%)	87 (42,9%)	260 (76,2%)	0,0001
Достижение целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. среди участников с АГ, принимающих АГТ, n (%)	141 (40,6%)	29 (33,3%)	112 (43,1%)	0,17
Достижение целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. среди всех участников с АГ, n (%)	141 (25,9%)	29 (14,3%)	112 (32,8%)	0,0001
Курение, n (%)	285 (18,6%)	176 (34,6%)	109 (9,7%)	0,0001
Регулярное потребление алкоголя, n (%)	49 (3,2%)	39 (7,7%)	10 (1,1%)	0,0001
ИМ/ОКС/операции на сердце по поводу ИБС в анамнезе, n (%)	53 (3,5%)	18 (3,5%)	35 (3,4%)	0,90
Инсульт в анамнезе, n (%)	34 (2,2%)	11 (2,2%)	23 (2,2%)	0,91
СД, n (%)	81 (5,3%)	25 (4,9%)	56 (5,5%)	0,89

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; АГТ — антигипертензивная терапия; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела.

и пульса были рассчитаны по данным трехкратных измерений.

Заполнялся опросник о наличии АГ, сахарного диабета (СД), инфаркта миокарда (ИМ), и/или острого коронарного синдрома (ОКС), и/или операции на сердце по поводу ИБС, ОНМК, курении и регулярном употреблении алкоголя (более 1 раза в неделю), также получена информация о дате последнего контроля АД и приеме антигипертензивных препаратов.

АГ была диагностирована при САД ≥ 140 мм рт. ст., и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., и/или приеме антигипертензивных препаратов. Достижение уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. позволяло считать АГ контролируемой.

Информация о росте и массе тела была получена со слов респондентов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кеттле. Ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м².

При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, перцентили при ненормальном рас-

пределении), построение таблиц сопряженности. При множественном сравнении использовалась ANOVA. Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS Statistics 17.0.

Результаты

В скрининге приняли участие 1532 человека от 18 до 90 лет (средний возраст $39,3 \pm 18,7$ года), общая характеристика участников представлена в таблице 2. Хотя по сравнению с мировыми данными участники в России были моложе (в мировой выборке средний возраст участников составил $44,9 \pm 18,7$ года), распространенность сердечно-сосудистых осложнений была сопоставимой (в мировой выборке сахарный диабет у 8,6%, ИМ — у 3,1% и инсульт — у 1,8% участников в анамнезе). Средний ИМТ у российских участников был выше ($25,3 \pm 7,1$ кг/м²) по сравнению с общемировым уровнем ($24,6 \pm 4,5$ кг/м²).

При изучении гендерных различий продемонстрировано, что участвующие в акции женщины были значимо старше мужчин, и у них чаще регистрировалось ожирение. Несмотря на то, что коли-

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Параметр	Молодой возраст 1-я группа	Средний возраст 2-я группа	Старший возраст 3-я группа	p
Количество, n (%)	923 (60,2%)	319 (20,9%)	290 (18,9%)	
Средний возраст, годы	$25,6 \pm 7,2$	$52,5 \pm 4,2$	$68,1 \pm 6,1$	0,0001 (1 vs. 2 vs. 3)
ИМТ, кг/м ²	$23,0 \pm 4,0$	$28,1 \pm 5,2$	$29,5 \pm 11,7$	0,0001 (1 vs. 2 vs. 3)
Ожирение, n (%)	54 (5,9%)	104 (32,6%)	124 (42,8%)	0,0001
Измерение АД более года назад, n (%)	692 (75,0%)	103 (37,3%)	107 (36,9%)	0,0001
Измерение АД менее года назад, n (%)	231 (25,0%)	216 (67,7%)	183 (63,1%)	0,0001
Среднее САД, мм рт. ст.	$116,6 \pm 14,3$	$130,1 \pm 19,8$	$138,2 \pm 21,5$	0,0001 (1 vs. 2 vs. 3)
Среднее ДАД, мм рт. ст.	$74,4 \pm 12,3$	$83,9 \pm 11,0$	$83,9 \pm 10,9$	0,0001 (1 vs. 2, 3)
АГ, n (%)	122 (13,2%)	179 (56,1%)	243 (83,8%)	0,0001
Прием АГТ среди участников с АГ, n (%)	37 (30,3%)	115 (64,2%)	195 (80,2%)	0,0001
Достижение целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. среди участников с АГ, принимающих АГТ, n (%)	21 (56,8%)	46 (40,0%)	74 (37,9%)	0,10
Достижение целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. среди всех участников с АГ, n (%)	21 (17,2%)	46 (25,6%)	74 (30,4%)	0,017
Курение, n (%)	174 (18,9%)	68 (20,7%)	45 (15,5%)	0,24
Регулярное потребление алкоголя, n (%)	27 (2,9%)	13 (4,1%)	9 (3,2%)	0,02
ИМ/ОКС/операции на сердце по поводу ИБС в анамнезе, n (%)	3 (0,3%)	9 (2,8%)	41 (14,1%)	0,0001
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (0,4%)	6 (2,3%)	19 (7,8%)	0,0001
СД, n (%)	10 (1,1%)	28 (8,8%)	43 (14,7%)	0,0001

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; АГТ — антигипертензивная терапия; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела.

чество мужчин с АГ выше, они реже контролировали АД, реже принимали антигипертензивные препараты и реже достигали целевого АД по сравнению с женщинами. Курение и регулярное употребление алкоголя ожидаемо значимо чаще встречались среди мужской части населения, но распространенность сердечно-сосудистых осложнений не различалась.

Для сравнения участников акции в зависимости от возраста были выделены 3 группы: 1-я группа — пациенты молодого возраста (18–44 лет), 2-я группа — среднего возраста (45–59 лет) и 3-я группа — старшего возраста (60–74 лет). Результаты сравнения представлены в таблице 3.

Большинство участников акции были людьми молодого возраста, у которых ожидаемо ниже среднее систолическое и диастолическое АД и реже регулярность контроля АД по сравнению с другими возрастными группами. Между участниками средней и старшей возрастной группы значимо не различались среднее САД и ДАД и давность измерения АД, хотя у пациентов старшей возрастной группы в анамнезе чаще встречались сердечно-сосудистые осложнения, выше были распространенность АГ и доля пациентов, принимающих антигипертензив-

ные препараты. При изучении профиля поведенческих факторов обращает на себя внимание отсутствие различий по распространенности курения между возрастными группами, а среди участников среднего возраста — более высокая встречаемость ожирения в старшей группе и более частое регулярное употребление алкоголя.

В зависимости от давности измерения АД участники были разделены на 3 группы: никогда, менее 1 года назад и более 1 года назад. Только 18 (1,2 %) обследуемых не помнили последнюю дату контроля АД, они были исключены из анализа. Результаты сравнения представлены в таблице 4.

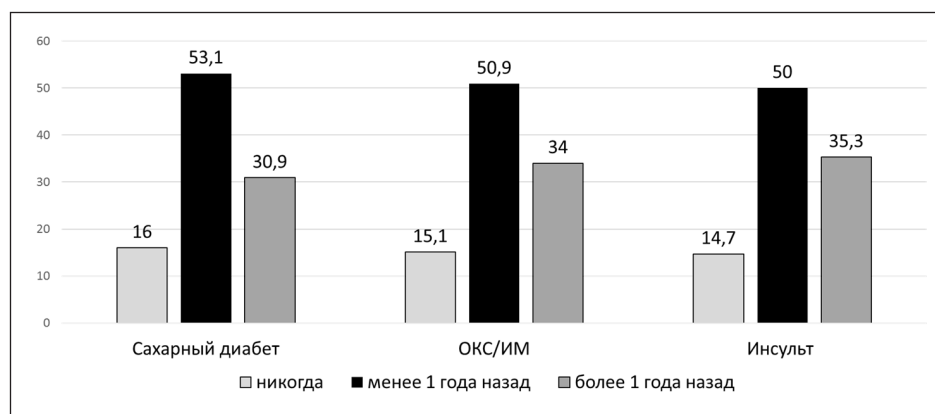
Половина участников измеряли АД более года назад, в основном это люди молодого возраста, у которых, соответственно, ниже распространена патология сердечно-сосудистой системы и АГ. Во второй группе (последнее измерение АД менее 1 года назад) были зарегистрированы самые высокие показатели среднего САД и ДАД, чаще встречаются АГ, сердечно-сосудистые катастрофы, также большая часть принимает АГТ с удовлетворительным контролем АГ (73,8 %). Всего 13,3 % участников скрининга никогда не измеряли АД, но среди них

Таблица 4

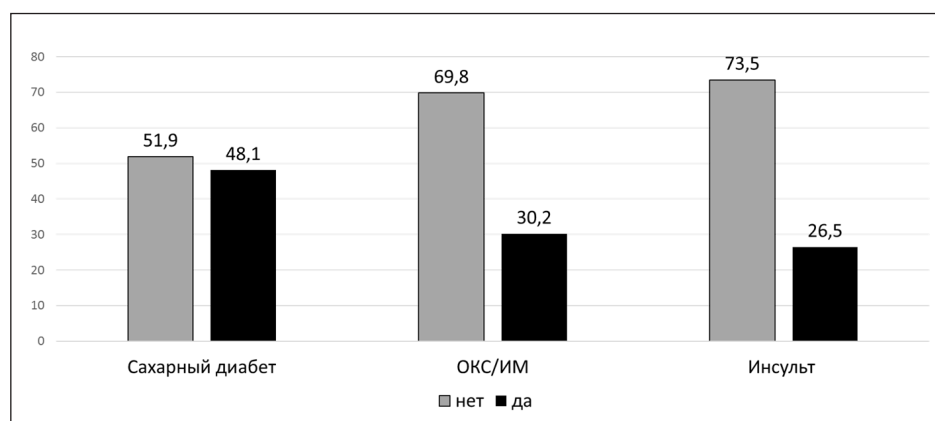
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ВЫБОРКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Параметр	Никогда 1-я группа	Менее года назад 2-я группа	Более года назад 3-я группа	Р
Количество, n (%)	188 (12,3 %)	630 (41,1 %)	714 (46,6 %)	
Средний возраст, годы	45,1 ± 16,4	48,0 ± 16,9	29,0 ± 15,9	0,0001 (3 vs. 1 vs. 2)
ИМТ, м ² /кг	26,6 ± 4,6	27,3 ± 9,1	23,3 ± 4,4	0,0001 (3. vs. 1, 2)
Ожирение, n (%)	38 (20,2 %)	180 (28,6 %)	64 (9,0 %)	0,0001
Среднее САД, мм рт. ст.	123,9 ± 19,4	127,9 ± 20,2	119,3 ± 17,0	0,0001 (3 vs. 1 vs. 2)
Среднее ДАД, мм рт. ст.	80,3 ± 11,1	81,8 ± 10,6	74,3 ± 13,6	0,0001 (3 vs. 1, 2)
АГ, n (%)	69 (36,7 %)	350 (55,6 %)	125 (17,5 %)	0,0001
Прием АГТ среди участников с АГ, n (%)	33 (47,8 %)	252 (72,0 %)	62 (49,6 %)	0,0001
Достижение целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. среди участников с АГ, принимающих АГТ, n (%)	12 (36,4 %)	106 (42,1 %)	23 (37,1 %)	0,67
Достижение целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. среди всех участников с АГ, n (%)	12 (17,3 %)	106 (30,2 %)	23 (18,4 %)	0,012
Курение, n (%)	45 (23,9 %)	117 (18,6 %)	123 (17,2 %)	0,10
Регулярное потребление алкоголя, n (%)	7 (3,8 %)	18 (2,9 %)	24 (3,4 %)	0,002
ИМ/ОКС/операции на сердце по поводу ИБС в анамнезе, n (%)	8 (4,3 %)	27 (4,3 %)	18 (2,5 %)	0,17
Инсульт в анамнезе, n (%)	5 (2,7 %)	17 (2,7 %)	12 (1,7 %)	0,40
СД, n (%)	13 (7,0 %)	43 (6,7 %)	25 (3,5 %)	0,002

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; АГТ — антигипертензивная терапия; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела.

Рисунок 1. Регулярность измерения артериального давления у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми осложнениями

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром.

Рисунок 2. Достижение целевого уровня артериального давления у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми осложнениями

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром.

наблюдается высокая распространенность неблагоприятных поведенческих факторов риска — регулярное употребление алкоголя, курение. Стоит отметить, что в этой группе встречались пациенты с АГ, ишемическими событиями и с ОНМК в анамнезе. Возможно, это связано с неверным пониманием самого вопроса о дате последнего измерения АД — вероятно, пациенты имели в виду самостоятельное измерение АД.

На рисунке 1 представлено распределение регулярности измерения АД у пациентов с наличием СД и сердечно-сосудистых событий в анамнезе — 30–35% пациентов высокого и очень высокого риска измеряли АД более года назад.

На рисунке 2 представлены результаты достижения целевого уровня АД в этой же категории пациентов — только половина пациентов с СД и треть с сердечно-сосудистыми событиями.

Обсуждение

Несмотря на то, что измерение АД осуществляется быстро, безболезненно и является экономиче-

ски эффективным методом контроля, по данным исследования PURE, только около половины пациентов с АГ были осведомлены о своем диагнозе, и 32,5% среди принимающих антигипертензивную терапию контролировали АД [3].

Распространенность АГ в скринированной российской популяции (35,4%) оказалась сопоставимой с общемировым уровнем в МММ17 (34,9%), однако значительно чаще в российской популяции регистрируется отсутствие приема антигипертензивной терапии у пациентов с АГ (36,2 против 17,3%) и отсутствие достижения целевого уровня АД при приеме терапии (59,4 против 46,3%) соответственно. По результатам скрининга МММ17 в России только половина участников измеряли АД менее года назад, причем только треть участников высокого и очень высокого риска регулярно измеряет АД.

Распространенность АГ в России, по данным исследования ЭССЕ, составила 44% в 2013 году [8], что выше показателей, полученных в программе Мониторинга АГ в 2003–2010 годах, — 39,7% [9], и согласуется с результатами, полученными

в странах Восточной Европы. Как представлено во многих эпидемиологических исследованиях, распространенность АГ в более молодом возрасте выше среди мужчин и, напротив, в более зрелом возрасте АГ преобладает среди женщин [10], что соответствует полученным нами данным.

Приверженность к препаратам определяется как степень, в которой пациенты принимают лекарственные средства, и обусловлена многими факторами: поведение пациента, отношения пациент–врач, тип лекарства и кратность его применения, средства массовой информации и так далее [11]. Существует множество методов контроля приверженности к лекарственным препаратам, но до сих пор ни один из них не может считаться «золотым стандартом» [12]. Частота приема антигипертензивной терапии в мире неоднородна. Охват лечением в РФ вырос за последние 20 лет. В середине 90-х годов XX века, по данным обследования национальной выборки [13], лечением были охвачены менее половины (46,7%) женщин с АГ и лишь пятая часть (21,6%) мужчин с АГ. Однако в 2010 году, по данным Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ», охват лечением был выше — 67,1% женщин и 62,4% мужчин [9]. В 2013 году, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, женщины чаще принимали АГТ (60,9%) по сравнению с мужчинами (39,5%) [7]. Представленные нами данные в рамках скрининга свидетельствуют о том, что гендерная разница в распространенности антигипертензивного лечения продолжает существовать, женщины с АГ были более склонны к приему антигипертензивных препаратов (среди участников МММ17 женщины 76,2% и мужчины 42,9%). Хотя не все крупные исследования подтверждают гендерные различия: в трех последних циклах исследования NHANES показатели контроля АД среди леченых пациентов с АГ в настоящее время практически одинаковы между мужчинами и женщинами [14].

В рамках скрининга только 25,9% участников среди всех пациентов с АГ достигали целевого АД, что схоже с результатами эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (22,7%), причем этот показатель выше у женщин. Только у половины участников скрининга с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями проводилась эффективная антигипертензивная терапия.

Наблюдается закономерная тенденция в повышении распространенности АГ и приеме антигипертензивных препаратов с возрастом. Глобально приверженность молодых пациентов к антигипертензивной терапии и контролю уровня АД ниже по сравнению с пациентами старшего возраста, од-

нако, по данным проведенного скрининга МММ17, если молодой пациент с АГ принимает АГТ, то частота достижения целевого АД выше. Вне зависимости от возраста и пола достижение целевого АД остается очень низким.

Акция скрининга артериальной гипертензии МММ17 является самой масштабной мировой компанией для повышения выявляемости повышенного АД и информированности населения. Выявленные особенности контроля АГ в российской популяции позволяют планировать меры по улучшению приверженности к антигипертензивной терапии в области первичной и вторичной профилактики, особенно в свете новых Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2018.

Выводы

Половина участников акции измеряли АД более года назад, что обусловлено молодым возрастом и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний. Всего 12,3% участников скрининга никогда не измеряли АД, среди них регистрируется высокая распространенность неблагоприятных поведенческих факторов риска.

Мужской пол ассоциирован с большей распространенностью АГ, более низкой приверженностью к антигипертензивной терапии и недостаточным контролем АД.

Старший возраст связан с большей распространенностью АГ, что обуславливает более высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений, а также лучшую приверженность и контроль АД.

Вне зависимости от возраста и пола в российской популяции наблюдаются низкая осведомленность об уровне АД, также недостаточная приверженность и достижение целевого уровня АД в рамках как первичной, так и вторичной профилактики.

Благодарность / Acknowledgements

Выражаем благодарность сотрудникам российских центров, принявших участие в сборе данных. Среди них — Бондарева Лариса Леонидовна (Брянск), Леонова Валерия Олеговна (Кемерово); Никулина Светлана Юрьевна, Никулин Дмитрий Александрович (Красноярск); Мадатов Нурсен Закирович, Данилов Олег Игоревич, Вернохаева Анна Николаевна (Москва); Алиева Асият Сайгидовна, Бояринова Мария Анатольевна, Гаджиева Заира Измуудиновна, Гаркина Светлана Витальевна, Константинов Егор Константинович (Санкт-Петербург); Рубаненко Анатолий Олегович, Кириченко

Наталья Анатольевна (Самара); Абросимова Ольга Владимировна (Саратов); Сергеева Оксана Владимировна, Фурсова Елена Николаевна, Русиди Анжелика Васильевна (Ставрополь); Урванцева Ирина Александровна, Варданян Римма Артуриковна, Пилипенко Виктория Анатольевна (Сургут); Смирнова Ольга Владимировна, Мензоров Максим Витальевич (Ульяновск). / We are grateful to all regional medical staff who participated in data collection: Larisa L. Bondareva (Bryansk); Valeria O. Leonova (Kemerovo); Dmitry A. Nikulin, Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk); Nursen Z. Madatov, Oleg I. Danilov, Anna N. Werekhave (Moscow); Asiat S. Alieva, Maria A. Boyarinova, Zaira I. Gadzhieva, Svetlana V. Garkina, Egor K. Konstantinov (St Petersburg); Anatoly O. Rubanenko, Natalia A. Kirichenko (Samara); Olga V. Abrosimova (Saratov); Oksana V. Sergeeva, Elena N. Fursova, Angelica V. Rusyde (Stavropol); Irina A. Urvantseva, Rimma A. Vardanyan, Viktoriya A. Pilipenko (Surgut); Olga V. Smirnova, Maxim V. Menzorov (Ulyanovsk).

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

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
2. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. 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):2665–712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31134-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31134-5)
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc*. 2013;310(9):959–68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
4. Yusuf S, Wood D, Ralston J, Reddy KS. The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention. *Lancet*. 2015;386(9991):399–402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60265-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60265-3)
5. Adler AJ, Prabhakaran D, Bovet P, Kazi DS, Mancia G, Mungai-Singh V, et al. Reducing cardiovascular mortality through prevention and management of raised blood pressure: a World Heart Federation roadmap. *Glob Heart*. 2015;10(2):111–22 <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2015.04.006>
6. Schlaich MP, Carrington M. May measurement month 2017—a concerted global effort to raise awareness of elevated blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2018;32(5):319–320. <https://doi.org/10.1038/s41371-017-0006-1>
7. Beaney T., Schutte A.E, Tomaszewski M, Ariti C, Burrell LM, Castillo RR, on behalf of the MMM Investigators May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e736–e743 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30259-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30259-6)
8. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(4):4–14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(4):4–14. in Russian]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
9. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(1):9–13. [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova Ya A, Kapustina AV et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia. The results of 2003–2010 Federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):9–13. In Russian].
10. Robitaille C, Dai S, Waters C, Bancej C, Quach S, Ellison J, et al. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. *Can Med Assoc J*. 2012;184(1): E 49–56. <https://doi.org/10.1503/cmaj.101863>
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMr050100>
12. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens*. 2017;35(6):1133–1144. doi:10.1097/HJH.0000000000001299. Review.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Гаврилова Н.Е., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001;2:3–7 [Shalnova SA, Deev AD, Vihireva OV, Gavrilova NE, Oganov RG The prevalence of hypertension in Russia. Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja = Awareness, treatment and control. 2001;2:3–7. In Russian].
14. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012;126(17):2105–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096156>

Информация об авторах

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Толкунова Кристина Михайловна — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Мевша Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;

Недбайкин Андрей Михайлович — кандидат медицинских наук, главный врач ГАУЗ «Брянский областной кардиологический диспансер»;

Кочергина Анастасия Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ассистент НИИ КПССЗ, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»;

Шепель Руслан Николаевич — помощник директора по региональному развитию, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России;

Рубаненко Олеся Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ;

Посненкова Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России;

Евсеева Мария Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, руководитель центра студенческого здоровья, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Кожокарь Кристина Георгиевна — кандидат медицинских наук, исполняющая обязанности заместителя главного врача по организационно-методической работе, БУ ХМАО — Югры, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»;

Макеева Екатерина Рестямовна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт центра здоровья «Перспектива» ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Перинатальный центр);

Таничева Анастасия Александровна — исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское кардиологическое общество»;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory for Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Kristina M. Tolkunova, 6th year student of Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Olga V. Mevsha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Belgorod National Research University;

Andrey M. Nedbaikin, MD, PhD, Chief Doctor, Bryansk Regional Cardiology Hospital;

Anastasia M. Kochergina, MD, PhD, Assistant, Researcher, Circulation Pathology Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Internal Medicine Department № 1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky;

Ruslan N. Shepel, MD, Assistant Director for Regional Development, Researcher, Department of Fundamental and

Applied Issues of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine;

Olesya A. Rubanenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University;

Olga M. Posnenkova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky;

Maria E. Evseevina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Head, Center for Student Health, Stavropol State Medical University;

Cristina G. Cojocari, MD, PhD, Acting Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Khanty-Mansiysk Autonomous Region — Ugra;

Ekaterina R. Makeeva, MD, PhD, Physician, Health Center “Perspektiva”, City Clinical Hospital № 1” (Perinatal center);

Anastasyia A. Tanicheva, Vice-Director, All-Russian Non-governmental Organization “Russian Society of Cardiology”;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Almazov National Medical Research Centre.

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

Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида для оптимальной кардиопротекции у больных гипертонической болезнью

В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая

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

Контактная информация:

Драгомирецкая
Наталья Александровна,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет),
ул. Трубецкая, д. 8–2, Москва,
Россия, 119991.
Тел.: +7(499)245–45–32.
E-mail: galanina_natalia@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
13.06.18 и принята к печати 16.07.18.*

Резюме

В статье представлены современные положения о про- и антигипертензивных механизмах, участвующих в формировании артериальной гипертензии, рассмотрены пути ее коррекции. Особое внимание уделено ингибитору ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлу и тиазидоподобному диуретику индапамиду. Рассмотрены механизмы их действия и эффекты. На основании результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований представлены данные об антигипертензивной активности лизиноприла и индапамида и их влиянии на гипертрофию миокарда у лиц с гипертонической болезнью. Описаны потенциальные преимущества фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида в лечении больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, фиксированная комбинация, лизиноприл, индапамид

Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида для оптимальной кардиопротекции у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):459–468. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-459-468

The fixed combination of lisinopril and indapamide: optimization of cardioprotection in hypertensive patients

V. I. Podzolkov, N. A. Dragomiretskaya
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:
Natalia A. Dragomiretskaya,
M. Sechenov First Moscow State
Medical University,
8–2 Trubetskaya street, Moscow,
119991, Russia.
Phone: +7(499)245–45–32.
E-mail: galanina_natalia@mail.ru

*Received 13 June 2018;
accepted 16 July 2018.*

Abstract

The article presents current knowledge of pro- and antihypertensive mechanisms involved in the development of hypertension (HTN), and antihypertensive management strategies. Particular attention is paid to the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril and thiazide-like diuretic indapamide. The mechanisms and effects are described. The paper discusses the results of multicenter randomized clinical trials, and the antihypertensive effects of lisinopril and indapamide and their impact on myocardial hypertrophy in hypertensive patients. The potential advantages of fixed combination of lisinopril and indapamide in the treatment of patients with HTN are also discussed.

Key words: hypertension, myocardial hypertrophy, fixed combination, lisinopril, indapamide

For citation: Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA. The fixed combination of lisinopril and indapamide: optimization of cardioprotection in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):459–468. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-459-468

С середины XX века сердечно-сосудистые заболевания удерживают пальму первенства среди причин заболеваемости и смертности взрослого населения в развитых странах [1]. Так, по данным статистического ежегодника, в России смертность от болезней системы кровообращения составила 616,4 на 100 000 населения, или в абсолютных цифрах почти 1 млн человек [2]. К числу наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы относится артериальная гипертензия (АГ), наблюдаемая у 20–25 % населения Земли и рассматриваемая как болезнь цивилизации. Распространенность гипертонической болезни (ГБ), а также ее осложнений и ассоциированных с ней заболеваний — ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН), неуклонно увеличивается с возрастом [3].

Сформулированная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 году концепция сердечно-сосудистого континуума позволяет рассматривать большинство кардиоваскулярных заболеваний как непрерывную цепь событий, обусловленную универсальными патогенетическими механизмами [4–6].

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является общим механизмом, функционирующим на всех этапах сердечно-сосудистого континуума и обеспечивающим структурно-функциональные изменения в органах-мишенях, в основе которых лежат процессы гиперплазии и гипертрофии клеток, потеря нормальных эластических волокон и замещение их коллагеном вследствие фиброза и склероза внеклеточного матрикса, иногда осложняемого кальцинозом, что свойственно дистрофическому типу обызвествле-

ния [7, 8]. Описанные патоморфозы, происходящие в сосудистой стенке, приводят к нарушениям макро- и микроциркуляторного русла, формируя «континуум сосудистого старения» (по V. Dzau и M. F. O'Rourke с соавторами), рассматриваемый как общий механизм старения человека [9, 10].

После публикации IV доклада Объединенного национального комитета США по диагностике и лечению АГ в 1988 году ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) неизменно входят в число антигипертензивных препаратов первого ряда во всех международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [11, 12].

Антигипертензивное действие ИАПФ обусловлено конкурентной блокадой цинк-содержащего домена АПФ и торможением трансформации неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II, обладающий выраженными вазоконстрикторными и пролиферативными эффектами, снижением уровня альдостерона с повышением диуреза и натрийуреза, а также усилением синтеза антигипертензивных молекул: брадикинина, калликреина, простагландинов I₂ и E₂, субстанции P и других [13, 14].

В результате описанных механизмов происходят непосредственные гемодинамические сдвиги, обусловленные непрямым вазодилатирующим эффектом, что уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и приводит к снижению артериального давления (АД) на 15–25% [13, 14]. Кроме этого, оказывают свое действие положительные плеiotропные эффекты ИАПФ в виде антипролиферативного влияния на кардиомиоциты, гладкую мускулатуру и эндотелий сосудистой стенки, противосвертывающую активность, дилатацию эфферентных артериол в клубочках почек с увеличением почечного кровотока, улучшения фильтрационной способности и замедления прогрессирования гломерулосклероза [13, 14].

К настоящему времени зарегистрированы в РФ и используются в клинической практике более десяти ИАПФ. Несмотря на общий механизм действия, эти препараты различаются по химической структуре, липо- или гидрофильности, наличию в молекуле дополнительных функциональных групп, активности, фармакокинетическому профилю и путям элиминации, что важно учитывать при назначении их разным группам пациентов [12].

Лизиноприл, первое упоминание о котором как о молекуле МК 421 относится к 1981 году, — третий (после каптоприла и эналаприла) ИАПФ, вошедший в клиническую практику [15], и поныне демонстрирует свою высокую эффективность как

по сравнению с другими ИАПФ, так и с антигипертензивными препаратами других фармакологических групп.

Лизиноприл — один из немногих ИАПФ, существующий не в форме пролекарства, а сам представляющий собой активное действующее вещество. После приема внутрь его биодоступность составляет 25–29%. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. Всасываясь в кишечнике, гидрофильная молекула не связывается с белками плазмы, не подвергается биотрансформации в печени, поэтому функциональное состояние печени не влияет на биодоступность препарата. В организме человека лизиноприл не подвергается метаболизму и экскретируется с мочой в неизмененном виде [16].

Начиная действовать через 1–3 часа после приема внутрь и достигая пика активности через 6 часов, лизиноприл сохраняет в крови концентрацию, достаточную для контроля АД, в течение 24 часов. Таким образом, имея длительный период полувыведения ($T_{1/2} = 12,6$ ч), препарат оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. При АГ начальная доза составляет 10 мг/сут при однократном приеме с последующим возможным постепенным увеличением до 40 мг/сут и возможностью двукратного применения [16].

Препарат характеризуется благоприятным профилем переносимости: не вызывает резкого снижения АД на старте терапии и феномена «рикошета» при отмене. Обладая вазодилатирующими и ангиопротективными свойствами, в том числе вследствие улучшения эластичности и дилатации сонной артерии, а также тормозящего влияния на чувствительность барорецепторов синокаротидной зоны и стимуляции *peragus vagus*, лизиноприл не вызывает рефлекторной тахикардии, свойственной некоторым другим классам антигипертензивных препаратов [16, 17].

Являясь периферическим вазодилататором, лизиноприл, как и все ИАПФ, расширяет преимущественно артериолы, приводя к уменьшению ОПСС и снижению АД. Способность уменьшать тонус вен приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу и рефлекторному уменьшению сердечного выброса. Снижение концентрации ангиотензина II закономерно уменьшает выработку альдостерона, что способствует увеличению диуреза и снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) [16]. Таким образом, антигипертензивные механизмы ИАПФ влияют на все основные звенья патогенеза АГ: ОЦК, ОПСС и сердечный выброс, делая препараты этой группы «универсальными средствами» в лечении АГ.

Более поздние исследования также подтвердили клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности лизиноприла [18–23]. Так, в сравнительном клиническом исследовании было выявлено, что собственная антигипертензивная активность лизиноприла не уступает эффективности телмисартана — одного из самых «титлованных» представителей относительно нового класса блокаторов рецепторов ангиотензина II [19]. По результатам небольшого, но рандомизированного исследования, опубликованного G. S. Stergiou и соавторами в 2003 году, 32 больных, получавшие 80 мг телмисартана или 20 мг лизиноприла, не отличались по значениям АД как при офисном измерении, так и по данным суточного мониторирования АД [19]. В данном исследовании, как и во всех предшествующих, в качестве основного побочного эффекта лизиноприла, возникающего в 4,3–7,2% случаев, упоминался сухой кашель, в основе которого лежит увеличение синтеза брадикинина [11, 12, 16, 18, 19–23].

Еще в 1990-х годах в работах М. Diamant и соавторов и К. Landmark и соавторов было проведено прямое сравнение антигипертензивной эффективности двух ИАПФ — эналаприла и лизиноприла, показавшее превосходство последнего при сопоставимой переносимости обоих препаратов [24, 25].

Обладая свойством блокады РААС — универсального патогенетического механизма прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, лизиноприл может с успехом использоваться не только при изолированной АГ, но и у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений на разных этапах сердечно-сосудистого континуума [4, 17].

До открытия РААС и механизмов ее функционирования основным способом борьбы с АГ было уменьшение ОЦК, а препаратами, используемыми с этой целью, — диуретики. Применяемые с середины XX века препараты этого класса до сих пор не только не утратили своей актуальности, но и с момента появления первого отчета Объединенного Национального комитета (JNC) в 1977 году и первого отчета ВОЗ в 1978 году по-прежнему определяются рекомендациями ВОЗ/Международного общества гипертонии как препараты первой линии для начала лечения АГ [11, 12]. Основными группами диуретиков, используемыми в лечении АГ, являются тиазидные и тиазидоподобные, а также антагонисты альдостерона. Использование петлевых диуретиков ограничено ургентными ситуациями, при которых требуется быстрое снижение АД (гипертонический криз), а также в условиях выраженного отека синдрома, обусловленного сочетанной патологией (ХСН, хроническая болезнь

почек) [12]. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ отсутствуют жесткие критерии выбора того или иного препарата в конкретной клинической ситуации, однако неоднократно подчеркивается неблагоприятный метаболический профиль тиазидных диуретиков, проявляющийся в первую очередь развитием гипергликемии и повышенным риском развития сахарного диабета у предрасположенных лиц [12].

Из тиазидоподобных диуретиков в РФ зарегистрированы хлорталидон, индапамид и индапамид ретард [26]. Механизм антигипертензивного действия препаратов этой группы основывается не столько на их диуретическом эффекте (обусловленном уменьшением реабсорбции натрия в проксимальных извитых канальцах нефронов) и уменьшении ОЦК, сколько на прямой способности влиять на гладкомышечные клетки артериол, способствуя периферической вазодилатации и снижению ОПСС [26, 27]. Описанный двойной механизм действия характерен и для индапамида и обеспечивает ему как кратковременный, так и долгосрочный антигипертензивный эффект [27, 28].

Индапамид, принятый внутрь, обладает высокой биодоступностью (90–95%), длительным периодом полувыведения (15–25 часов, в среднем — 18 часов), что позволяет обеспечить стойкий антигипертензивный эффект в течение суток [17]. Препарат начинает действовать через 30 минут после приема, максимальная концентрация достигается через 12 часов. Прием пищи может замедлить абсорбцию вещества, но не влияет на его биодоступность. До 93–97% индапамида выводится в виде метаболитов, 75–80% — через почки, до 20% — через кишечник, 3–7% вещества выводится в неизмененном виде [26, 27].

В сравнительном метаанализе G. C. Roush и соавторы (2018) показали, что антигипертензивная активность индапамида не только не уступает другим препаратам из класса диуретиков (гидрохлоротиазиду и хлорталидону), но и превосходит их [29]. Метаанализ J. Baguet и соавторов (2007), в который вошли результаты 10 818 пациентов из 80 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в период с 1973 по 2007 годы, продемонстрировал большую эффективность индапамида ретард по его способности снижать как систолическое, так и диастолическое АД по сравнению с представителями различных классов антигипертензивных препаратов: ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция [30].

Характерно, что индапамид оказывал значимое влияние как на диастолическое, так и на систоли-



-  1,5 мг + 5 мг
-  1,5 мг + 10 мг
-  1,5 мг + 20 мг



Зона комфортного давления

 **ДИРОТОН® ПЛЮС**
индапамид + лизиноприл

- Контроль артериального давления
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка
- Оптимальный уровень безопасности

Торговое наименование: Диротон® Плюс. Группировочное наименование: индапамид + лизиноприл. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: C09BA03. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Показания к применению. Эссенциальная артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия). Противопоказания. Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида, повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата, ангионевротический отёк в анамнезе, включая отёк Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отёк, тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), печеночная энцефалопатия или тяжёлые нарушения функции печени, гипокалиемия, одновременное применение препарата Диротон® Плюс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), беременность или грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Диротон® Плюс можно принимать независимо от приема пищи. Препарат Диротон® Плюс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериальной гипертензии на фоне приема лизиноприла и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате. Рекомендованная доза составляет 1 капсулу в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсула. Побочные действия, ожидающиеся при одновременном применении индапамида и лизиноприла: макулопагулезная сыпь; геморрагический васкулит; головокружение, головная боль, утомляемость, диарея, сухой кашель и тошнота; выраженное снижение АД; нарушение функции почек. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения: хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс регистрационный номер: ЛП-004534

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, факс: (495) 987-15-56, e-mail: centr@g-richter.ru, www.g-richter.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

ческое АД [30, 31], что обусловлено его диуретическими и прямыми миорелаксирующими эффектами в отношении сосудистой стенки. При этом длительный прием препарата приводил к постепенному усилению его антигипертензивной активности [31, 32].

Индапамид отличается благоприятным метаболическим профилем: препарат не влияет на липидный обмен, включая концентрацию триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности; не влияет на углеводный обмен, в том числе у пациентов с сахарным диабетом [29, 32–35].

Наряду с несомненной антигипертензивной активностью индапамида и его благоприятным метаболическим профилем необходимо отметить также положительное влияние препарата на кардиоваскулярные риски, в том числе риски развития новых случаев ХСН, что продемонстрировано результатами многочисленных исследований [29, 33–35]. Особенно показательными можно считать результаты метаанализа, проведенного P. Chen и соавторами (2015), которые на примере данных 112 113 пациентов с ГБ из 19 рандомизированных исследований продемонстрировали существенное уменьшение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов — ОШ: 0,78, $p < 0,001$), ХСН (ОШ: 0,57, $p < 0,001$) и инсульта (ОШ: 0,82, $p = 0,016$) на фоне приема тиазидоподобных диуретиков по сравнению с тиазидами [36].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) — независимый фактор риска у больных АГ и начальное звено сердечно-сосудистого континуума, развивающееся вследствие активации РААС. В связи с этим именно ИАПФ, как блокаторы РААС, считаются лидерами по способности вызывать регресс гипертрофии миокарда. В исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood pressure and Lisinopril Evaluation) у пациентов с АГ была доказана способность лизиноприла в дозе 20 мг/сут уменьшать ГЛЖ, что определялось снижением индекса массы миокарда левого желудочка на 15,8 % (рис. 1) [20].

В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) при сравнении кардиопротективных эффектов лизиноприла в дозе 10–20 мг/сут и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина в дозе 2–10 мг/сут у больных АГ пожилого возраста, ИАПФ лизиноприл существенно уменьшал степень выраженности ГЛЖ [38]. Так, на фоне терапии лизиноприлом индекс массы миокарда уменьшился на 27 г/м², а при лечении амлодипином — на 25,7 г/м² ($p < 0,05$) [38].

Рисунок 1. Изменение индекса массы миокарда левого желудочка при терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут (адаптировано по [20])

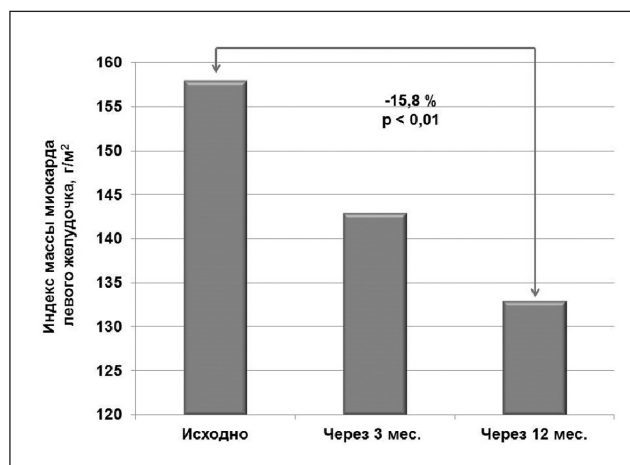
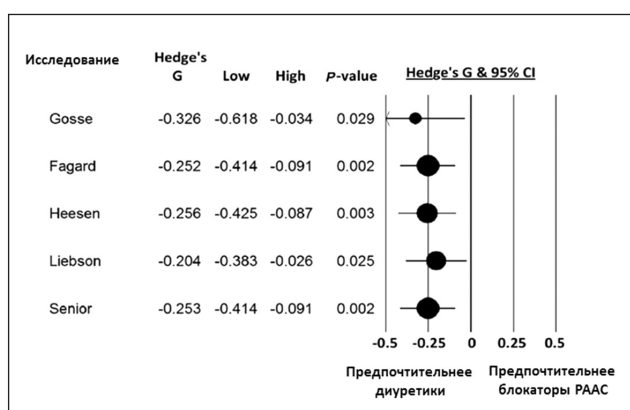


Рисунок 2. Сравнительная оценка влияния диуретиков и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на массу миокарда левого желудочка (адаптировано по [29])



Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

С учетом представлений о патогенезе возникновения и прогрессирования ГЛЖ и результатов рандомизированных исследований за ИАПФ прочно закрепилось мнение как о препаратах, обладающих максимальной эффективностью по снижению выраженности ГЛЖ. Однако результаты опубликованного в 2018 году метаанализа G. C. Roush и соавторов, включавшего результаты 12 сравнительных исследований по влиянию ИАПФ эналаприла и диуретиков (хлорталидона, индапамида и комбинации калийсберегающий диуретик/гидрохлоротиазид) на ремоделирование миокарда у пациентов с АГ и ГЛЖ, выявили преимущества диуретиков перед ИАПФ [29]. По данным P. Gosse и соавторов (2000) и R. Senior и соавторов (1993), у больных АГ с верифицированной ГЛЖ индапамид на 6,5 г/м² больше по сравнению с эналаприлом уменьшал массу миокарда левого желудочка ($p < 0,035$) [29, 38, 39]. При этом отсутствовали различия между группа-

ми по степени снижения АД, а также уменьшению конечно-диастолического размера и толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки ($p > 0,05$) (рис. 2) [29].

В общем заключении G. C. Roush и соавторы (2018) подчеркивают, что тиазидоподобные диуретики (индапамид и хлорталидон) уменьшают ГЛЖ на 37% эффективнее, чем ингибиторы РААС, что следует расценивать в качестве фактора более благоприятного прогноза у больных, получающих эту группу препаратов [27, 29].

Наряду с кардиопротективными эффектами, заключающимися в уменьшении степени ГЛЖ и профилактике развития новых случаев ХСН, как у ИАПФ, так и у тиазидоподобных диуретиков, описаны и другие органопротективные свойства у пациентов с АГ.

Так, в результатах крупного исследования ALLHAT [41] органопротективные свойства лизиноприла проявились в снижении новых случаев развития сахарного диабета. В исследовании H. Parving, включавшем 3463 пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа, через 3 месяца приема лизиноприла отмечено не только достижение целевых значений АД у большинства пациентов, но и улучшение фильтрационной способности почек, что проявилось в значимом снижении уровня креатинина, который исходно был повышен у 50% включенных в исследование больных [42]. Значительные нефропротективные эффекты лизиноприла были отмечены и в рандомизированном исследовании CALM, в котором пациенты с АГ и сахарным диабетом с микроальбуминурией получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут и/или кандесартан в дозе 16 мг/сут в течение 12 недель. При одинаковом влиянии на снижение АД способность лизиноприла уменьшать степень микроальбуминурии была более значимой и сравнимой по эффективности с двойной блокадой РААС ИАПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов [43]. Аналогичные результаты были получены в исследовании VA NEPHRON D, в котором сравнивалось влияние лизиноприла и лозартана или комбинации этих препаратов на альбуминурию, вызванную нефропатией диабетического или иного генеза [44, 45].

Вызывает интерес тот факт, что лизиноприл показал свою эффективность на большой популяции российских пациентов, для которых характерна высокая распространенность коморбидной патологии (заболеваний легких, в частности хронической обструктивной болезни легких, желудочно-кишечного тракта и печени) [46]. При этом результатами отечественных исследований также были подтверждены

как антигипертензивные эффекты препарата, так и его нефропротективные свойства [47, 48].

В лечении пациентов с АГ как на начальных стадиях заболевания, так и на этапе прогрессирующего поражения органов-мишеней часто возникает необходимость усиления антигипертензивной активности препарата, назначенного в виде монотерапии, или использования комбинаций лекарственных препаратов с целью достижения дополнительных эффектов. Начиная с рекомендаций ESH/ESC 2007 года, подчеркивается недостаточная эффективность монотерапии любым антигипертензивным препаратом независимо от его класса, особенно у больных АГ 2-й и 3-й степени [11, 12]. Опыт практической работы, как и дизайны различных рандомизированных клинических исследований, являются тому подтверждением — при недостаточной эффективности изучаемых препаратов предусмотрена вторая и даже третья линия терапии, как например, в исследовании ALLHAT [41].

Метаанализ 42 исследований, проведенный D. Wald и соавторами в 2009 году, цитируемый в Национальных и международных рекомендациях по диагностике и лечению АГ, показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств обладает аддитивным и взаимопотенцирующим действием, более выраженно снижая АД по сравнению с повышением дозы одного препарата [12, 42].

В качестве неоспоримых преимуществ комбинированной терапии в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ указывается более быстрый ответ на терапию у большего числа пациентов [11, 12], что особенно важно для больных высокого риска, более высокая вероятность достижения целевого АД и, что немаловажно, фармакологический и физиологический синергизм между препаратами разных классов, особенно ярко проявляющийся именно при совместном применении ИАПФ и диуретиков, что делает эту комбинацию препаратов наиболее рациональной. С учетом этого представляется более целесообразным использование фиксированных терапевтических доз двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке, что обеспечивает более высокую приверженность терапии и улучшает контроль АД при условии применения более низких доз каждого из компонентов «мультипланшетки» и меньших рисков развития побочных эффектов [12].

В течение длительного времени в РФ отсутствовала фиксированная комбинация лизиноприла и индапамида; наиболее часто используемыми были сочетания лизиноприла и гидрохлортиазида или сочетания индапамида с другими представи-

телями ИАПФ (эналаприлом, каптоприлом, рамиприлом и периндоприлом). Согласно результатам отечественного эпидемиологического исследования ПИФАГОР III, в реальной популяции больных АГ лизиноприл является вторым по частоте применения препаратом, как в целом, так и среди ИАПФ (после эналаприла). Его систематически принимают 15% пациентов, получающих ИАПФ. Индапамид, на долю которого приходится до 67% принимаемых пациентами диуретиков, лидирует по частоте использования среди этой группы препаратов [11, 12, 40]. Исследователями отмечено увеличение доли фиксированных комбинаций по сравнению с предыдущими годами.

В новую фиксированную комбинацию лизиноприла и индапамида (Диротон®Плюс, компания «Гедеон Рихтер», Венгрия) вошли хорошо изученные препараты, продемонстрировавшие свою эффективность и безопасность на протяжении нескольких десятилетий использования. Оба компонента обладают свойствами периферических вазодилататоров, усиливая антигипертензивные эффекты друг друга, при этом они отличаются метаболической нейтральностью, не вызывают нарушений углеводного и липидного обмена, что особенно актуально, учитывая большую распространенность метаболических нарушений в популяции пациентов с АГ. Аддитивные и взаимоусиливающие эффекты обоих действующих веществ в составе препарата не должны ограничиться лишь более быстрым и полным достижением целевых уровней АД по сравнению с монотерапией отдельными компонентами, но призваны продемонстрировать значительные возможности по профилактике сердечно-сосудистых событий у больных на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Таким образом, сохранив все преимущества привычных для врачей и больных отдельных монокомпонентов, входящих в состав фиксированной комбинации, препарат Диротон®Плюс («Гедеон Рихтер») адаптирован под реальные потребности докторов и их пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия). / The paper is supported by the company Gedeon Richter (Hungary).

Список литературы / References

1. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682–1686.
2. Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник. 2017 (на русском и ан-

глийском языках). Здравоохранение. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf. Посещение 15.05.2018. [Federal State Statistics Service. Russian statistical yearbook. 2017. Health Care System. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf. Accessed on 15.05.2018. In Russian and English].

3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):5–10. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012;11(1):5–10. In Russian].

4. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 1):1244–1263.

5. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996;28(11):1211–1222.

6. Ahmad S, Varagic J, Groban L, Dell'italia LJ, Nagata S, Kon ND et al. Angiotensin-(1–12): a chymase-mediated cellular angiotensin II substrate. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(5):429. doi:10.1007/s11906-014-0429-9

7. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(3):162–171. doi:10.1177/1753944716642677

8. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition. Elsevier. 2014;2:639 p.

9. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010;15(6):461–468. doi:10.1177/1358863X10382946

10. Kim SA, Park JB, O'Rourke MF. Vasculopathy of aging and the revised cardiovascular continuum. *Pulse (Basel)*. 2015;3(2):141–147. doi:10.1159/000435901

11. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc*. 2014;311(5):507–520. doi:10.1001/jama.2013.284427

12. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013. Scardio.ru. [Guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension. Scardio.ru. 2013. In Russian].

13. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2002; 89(2A):3A–10A.

14. Hass A, Oz H, Mashavi M, Shargorodsky M. Role of RAAS and adipokines in cardiovascular protection: effect of different doses of angiotensin II receptor blocker on adipokines level in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10):709–714. doi:10.1016/j.jash.2014.07.033

15. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H et al. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(5):461–467.

16. Pharmacologic group — angiotensin converting ferments. Lisinopril. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_192.htm (15.05.2018)

17. Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Лизиноприл в лечении больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2017;57(9):77–82. [Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients. *Kardiologiya*. 2017;57(9):77–82. In Russian].

18. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(1):113–119.
19. Stergiou GS, Efstathiou SP, Roussias LG, Mountakalakis TD. Blood pressure and pulse pressure lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(4):491–496.
20. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation.* 1997;95(6):1464–70.
21. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, Boari G; Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl.* 2003;1:30–5.
22. Jensen HA. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A.* 1992;14(6):1095–110.
23. Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens.* 1991;9(12):1097–104.
24. Diamant M, Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 1999;13(6):405–412.
25. Landmark K, Tellnes G, Fagerthun HE, Larsen S. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 1991;111(26):3176–3179.
26. Pharmacologic group — diuretics. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36025.htm (15.05.2018)
27. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(1):5–13. doi:10.1177/1074248413497257
28. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O’Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol.* 2015;11(2):203–217. doi:10.2217/fca.14.83
29. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Kostis JB, Ernst ME, Sica DA. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(6):1247–1255.
30. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig.* 2007;27(11):735–53.
31. Напалков Д. А. Антигипертензивная эффективность современного метаболически нейтрального диуретика индапамида. *Лечащий врач.* 2007;8:69–70. [Napalkov DA. Antihypertensive efficacy of modern metabolic neutral diuretic indapamide. *Lechaschij Vrach = Treating Physician.* 2007;8:69–70. In Russian].
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс. URL: vidal.ru/drugs/dirotone-plus. [Manual for the medication Dirotone® Plus. URL: vidal.ru/drugs/dirotone-plus].
33. Kaplan NM. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension.* 2015;65(5):983–984. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05138
34. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2015;65(5):1033–1040. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122
35. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017;21(11):2634–2642. doi:10.1111/jcmm.13205
36. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1453–1463. doi:10.1093/ajh/hpv050
37. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens.* 2001;19(2):303–309.
38. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18(10):1465–75.
39. Senior R, Imbs JL, Bory M, Amabile G, Denis B, Zannad F et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 6: S106–110.
40. Подзолков В. И., Брагина А. Е. Стратегия использования индапамида ретард в профилактике синдрома раннего старения сосудов. *Кардиология.* 2015;55 (11):106–112. [Podzolkov VI, Bragina AE. The strategy of indapamide retard use in the prevention of the early vascular aging syndrome. *Kardiologiya.* 2015;55 (11):106–112. In Russian].
41. ALLHAT Authors. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker VS diuretic. *J Am Med Assoc.* 2002;288(23):2981–2996.
42. Parving HH. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications.* 1996;10 (3):133–135.
43. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J.* 2000;321(7274):1440–1444.
44. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892–1903. doi:10.1056/NEJMoa1303154
45. Ruggenti P. Dual renin-angiotensin system blockade for nephroprotection. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1: S43–S45. doi:10.1016/j.nephro.2017.02.006
46. Джагани Н. А. Выбор лизиноприла для терапии артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):565–571. [Dzhagani NA. Choice of Lisinopril for treatment of hypertension in patients with concomitant diseases. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(5):565–571. In Russian].
47. Поздняков Ю. М., Волков В. С., Милягин В. А., Якушин С. С. Монотерапия артериальной гипертензии I–II степени. Опыт применения лизиноприла (результаты многоцентрового исследования). *Болезни сердца и сосудов.* 2006;1(4):47–50. [Pozdnjakov YM, Volkov VS, Milyagin VA, Yakushin SS. Monotherapy hypertension grade I–II. Experience of using Lisinopril (results of a multicenter study). *Bolezni Serdtsa i Sosudov = Cardiovascular Disease.* 2006;1(4):47–50. In Russian].
48. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Ирузид и Ирмудел. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией.

Consilium Medicum. 2005;7(1):3–7. [Chazova EI, Ratova LG. Iruzid and Iruмед. Nephroprotection in patients with essential hypertension. Consilium Medicum. 2005;7(1):3–7. In Russian].

49. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;122(3):290–300.

Информация об авторах

Подзолков Валерий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Драгомирецкая Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Author information

Valery I. Podzolkov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases # 2, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Natalia A. Dragomiretskaya, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases # 2, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

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

Динамика реализации фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии в аптечных организациях южных районов Дальневосточного федерального округа

М. С. Соболева¹, Е. Е. Лоскутова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Контактная информация:

Соболева Мария Сергеевна,
ФГБОУ ВО ДВГМУ
Минздрава России,
ул. Муравьева-Амурского,
д. 35, Россия, 680000.
E-mail: martimser@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
13.06.18 и принята к печати 16.07.18.*

Резюме

Актуальность. Преимущества использования комбинированных препаратов доказаны во многих исследованиях, описаны в стандартах терапии и рекомендациях кардиологов, однако в реальной клинической практике их применение часто бывает ограничено, несмотря на увеличение ассортимента полнodosовых комбинаций. **Цель исследования** — проанализировать динамику реализации фиксированных антигипертензивных комбинаций в субъектах Дальневосточного федерального округа. **Материалы и методы.** Фармакоэпидемиологическое исследование регионального фармацевтического рынка антигипертензивных фиксированных комбинаций в Хабаровском и Приморском краях, Сахалинской области за период 2015–2017 годов. **Результаты.** В исследуемых субъектах РФ наиболее часто приобретались сочетания ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с диуретиками. Лидерами в группе являлись эналаприл + гидрохлоротиазид и периндоприл + индапамид. Комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов реализовывались редко. Самыми популярными сочетаниями из них являлись периндоприл + амлодипин и лизиноприл + амлодипин. За исследуемый период времени наибольшие доли реализации в группе комбинаций блокаторов рецепторов ангиотензина II с диуретиками были у сочетаний лозартан + гидрохлоротиазид и валсартан + гидрохлоротиазид. Комбинации сартанов с антагонистами кальция приобретались относительно редко, несмотря на широкий ассортимент международных непатентованных наименований в аптечных организациях. В группе комбинаций β-адреноблокаторов с диуретиками наиболее приобретаемым оставалось сочетание атенолол + хлорталидон. В 2016 году трехкомпонентные комбинации были представлены всего четырьмя торговыми наименованиями на региональном фармацевтическом рынке, и реализация их пока ограничена, но все же наблюдался незначительный рост показателей. **Заключение.** Полученные данные демонстрируют относительно редкое приобретение фиксированных сочетаний и низкую востребованность многих комбинированных препаратов среди пациентов. В субъектах РФ, как правило, происходит повышение доли реализации при появлении сочетаний по более доступным ценам, что доказывает ориентацию пациентов не только на антигипертензивную эффективность, но и на стоимость препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, Дальневосточный федеральный округ, фармацевтический рынок, фармакоэпидемиологическое исследование

Для цитирования: Соболева М. С., Лоскутова Е. Е. Динамика реализации фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии в аптечных организациях южных районов Дальневосточного федерального округа. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):469–477. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-469-477

Dynamics of the sales of fixed-doses antihypertensive combinations in the southern regions of the Far Eastern federal district

M. S. Soboleva¹, E. E. Loskutova²

¹ The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

² People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author:

Mariia S. Soboleva,
The Far Eastern State Medical University,
35 Muravyov-Amursky street,
Khabarovsk, Russia, 680000.
E-mail: martimser@mail.ru

Received 13 June 2018;
accepted 16 July 2018.

Abstract

Background. Advantages of the two-component drugs are well-known and described in the professional standards and guidelines. However, in clinical practice their application is often limited, despite the increase in the variants of full-doses combinations. **Objective.** To analyze the dynamics of sales of the fixed-doses antihypertensive combinations in regions of the Far Eastern federal district. **Design and methods.** We present the results of the pharmacoepidemiological study of the regional pharmaceutical market of the antihypertensive fixed-doses combinations in Khabarovskii, Primorskii region and the Sakhalin region in 2015–2017. **Results.** In the studied regions of the Russian Federation, combinations of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics are the most popular. Leading ones appeared to be enalapril + hydrochlorothiazide and perindopril + indapamide. Combinations of angiotensin-converting-enzyme inhibitors with dihydropyridine derivatives calcium channel blockers were acquired seldom. The most popular combinations were perindopril + amlodipine and lizinopril + amlodipine. Among combinations of angiotensin II antagonists with diuretics losartan + hydrochlorothiazide and valsartan + hydrochlorothiazide showed the greatest sales. Combinations including sartan and calcium channel blockers were acquired more seldom, despite the wide range of international non-proprietary variants in drugstores. Atenolol + chlortalidone was in the most popular demand among combinations of β -blockers with diuretics. In 2016 three-component combinations were presented by only four trade names, and their demand is still limited. Nevertheless, a nonsignificant growth of purchases was observed. **Conclusions.** Our data show low demand of fixed-doses combinations. In regions, as a rule, there is an increase in sales of generic more affordable combinations which proves the significance of both antihypertensive efficiency and the price.

Key words: hypertension, the fixed-doses combinations, the Far Eastern federal district, the pharmaceutical market, pharmacoepidemiology study

For citation: Soboleva MS, Loskutova EE. Dynamics of the sales of fixed-doses antihypertensive combinations in the southern regions of the Far Eastern federal district. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):469–477. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-469-477

Введение

Высокая заболеваемость, а также смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний являются актуальными проблемами для всех субъектов Российской Федерации. Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее распространенной среди населения кардиологической патологией [1]. Несмотря на значительное количество крупных рандомизированных исследований в данном направлении медицины, которые проводятся по всему миру, появление рекомендаций Всемирной организации здравоохранения, Европейского общества кардиологов [2–6], Российского кардиологического общества (РКО), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [7], стандартов оказания медицинской помощи, внедрение этих руководств в реальную клиническую практику, а также сохранение высокой приверженности пациентов к применению назначенных лекарственных препаратов, продолжают оставаться одними из приоритетных направлений в деятельности медицинского и фармацевтического сообществ [8–10]. Дальневосточный федеральный округ (ДФО) является самым отдаленным в географическом отношении и самым малонаселенным из всех округов в Российской Федерации, что может создавать определенные сложности при оказании как первичной, так и специализированной и высокотехнологичной кардиологической помощи. При этом в двух субъектах ДФО средний уровень заболеваемости соответствует среднему показателю по Российской Федерации, а в республике Саха (Якутии) и Камчатском крае выше более чем в два раза (рис. 1) [11].

Для проведения медикаментозной терапии АГ РКО рекомендует основные пять терапевтических

классов лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (β -АБ) и диуретики. По результатам более 40 исследований доказано, что комбинация двух антигипертензивных лекарственных препаратов (АГЛП) увеличивает степень снижения артериального давления значительнее, чем титрование дозы одного средства [7]. Основными документами, которыми руководствуются врачи при назначении лечения, особенно в условиях стационара, являются перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) и стандарт терапии. Так, действующими нормативно-правовыми актами (НПА) являются распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2016 года № 2885-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год», а также приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 года № 708 н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)». При назначении комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации (ФК) препаратов. Предпочтение следует отдавать ФК АГЛП, то есть содержащим два препарата в одной таблетке [11–15]. При этом в перечень ЖНВЛП 2017 не включена ни одна ФК АГЛП, а в стандарт входят семь вариантов: бисопролол + гидрохлоротиазид; индапамид + периндоприл; амлодипин + периндоприл; валсартан + гидрохлоротиазид; гидрохлоротиазид + лозартан; гидрохлоротиазид + телмисартан; амло-

Рисунок 1. Число зарегистрированных больных эссенциальной гипертензией (с диагнозом, установленным впервые в жизни) в субъектах Дальневосточного федерального округа

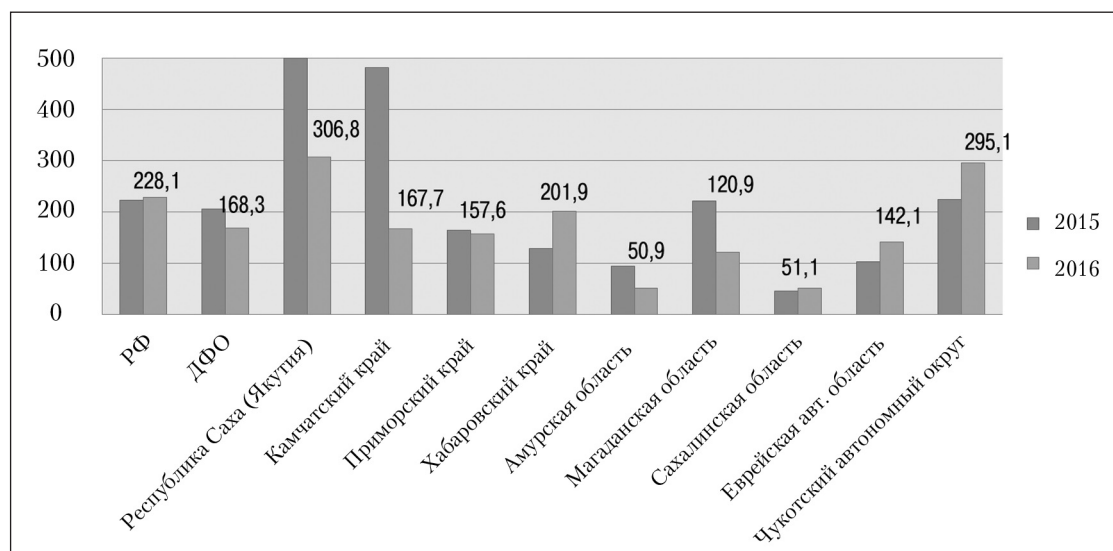
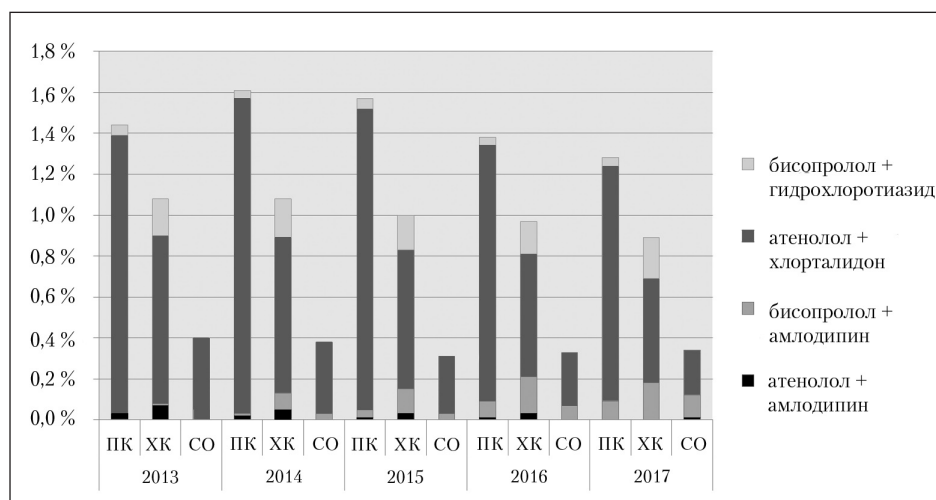


Рисунок 2. Структура реализации фиксированных комбинаций с бета-адреноблокаторами в Хабаровском крае, Приморском крае и Сахалинской области

Примечание: ХК — Хабаровский край; ПК — Приморский край; СО — Сахалинская область.

дипин + валсартан + гидрохлоротиазид. При лечении пациентов в стационаре ситуация осложняется вступлением в силу в 2016 году Постановления Правительства РФ № 1289¹ об ограничении участия иностранных компаний-производителей в государственных и муниципальных закупках. Но на этапе оказания амбулаторно-поликлинической помощи, в том числе в рамках добровольного медицинского страхования, выбор препаратов остается за врачом и пациентом. Оценка внедрения НПА в реальную медицинскую практику является необходимым условием повышения удовлетворенности больных качеством медицинской помощи, а также фармацевтических услуг. Степень внедрения стандартов может быть различной в зависимости от субъекта Российской Федерации, предпочтений специалистов. Кроме этого, оказывают влияние финансирование и платежеспособность населения. **Целью данной работы** являлось проведение сравнительного анализа реализации антигипертензивных ФК в трех субъектах ДФО.

Материалы и методы

Фармакоэпидемиологический анализ проводился за период 2015–2017 годов. Объект исследования — потребление АГЛП в трех субъектах ДВО. Предмет исследования — продажи ФК АГЛП в Хабаровском (ХК) и Приморском краях (ПК), а также в Сахалинской области (СО). Регионы были выбраны вследствие географического соседства, а также по статистическим показателям «населе-

ние» и «валовый региональный продукт на человека». За основу брались данные о реализации лекарственных препаратов в аптечных организациях. По данным AlphaRM, общее количество аптечных организаций составляет в ХК — 470, в ПК — 564, в СО — 186 [16]. Выборка аптечных организаций в ХК составила 68 учреждений (14%), в ПК — 28 (5%), в СО — 23 (12%). На основе полученных данных была создана адаптированная база АГЛП (из списка исключались инъекционные препараты) с использованием Microsoft Office Excel 2013. На следующем этапе суммарные продажи АГЛП (по количеству упаковок) в каждом субъекте были взяты за 100%, и внутри данной группы рассчитывались доли каждой ФК в соответствии с международным непатентованным наименованием (МНН). Расчет проводился до десятой доли процента (в связи с незначительной реализацией некоторых комбинаций) с использованием пакета «Анализ данных». В данной статье приводится анализ по шести видам фиксированных комбинаций: ИАПФ + диуретики, ИАПФ + АК, БРА + диуретики, БРА + АК, β-АБ + Д, β-АБ + АК. Цены препаратов (упаковка 28–30 таблеток из расчета на месяц применения) указаны ориентировочные по столице ДФО Хабаровску с целью сравнения.

Результаты и их обсуждение

ФК β-АБ с диуретиками одними из самых первых появились на фармацевтическом рынке РФ и могут использоваться у больных АГ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и так далее [7]. В исследуемых субъектах ДФО наиболее часто приобреталось сочетание атенолола и хлорталидона (рис. 2).

¹ Постановление Правительства РФ от 30 ноября 2015 года № 1289 «Об ограничении и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

Наибольшие показатели реализации в ПК, но ее суммарная доля остается незначительной — около 1,2 % (рис. 2). Сочетание более селективного бисопролола с гидрохлоротиазидом приобреталось еще реже, что, вероятно, обусловлено более высокой стоимостью препарата (стоимость упаковки препарата «Тенорик» в 2,8 раза ниже цены упаковки «Лодоз»). ФК небиволола с гидрохлоротиазидом, по имеющимся данным, пока активно не приобретаются для медикаментозной терапии сердечно-сосудистых нозологий.

Применение сочетания β -АБ с АК дигидропиридинового ряда рационально в случаях АГ с ГЛЖ, предшествующим инфарктом миокарда, стабильной стенокардией и другими состояниями [7]. Перечисленные клинические ситуации являются распространенными, но приобретение этих ФК остается очень незначительным — не более 0,2 %. Сложившаяся ситуация также может объясняться высокой стоимостью препаратов (розничная цена «Конкор АМ» более 700 рублей). А ФК метопролол + амлодипин реализована только в ХК в количестве нескольких упаковок. Комбинации небиволол + амлодипин; винпоцетин + индапамид + метопролол + эналаприл пока широко не реализуются на фармацевтическом рынке исследуемых регионов.

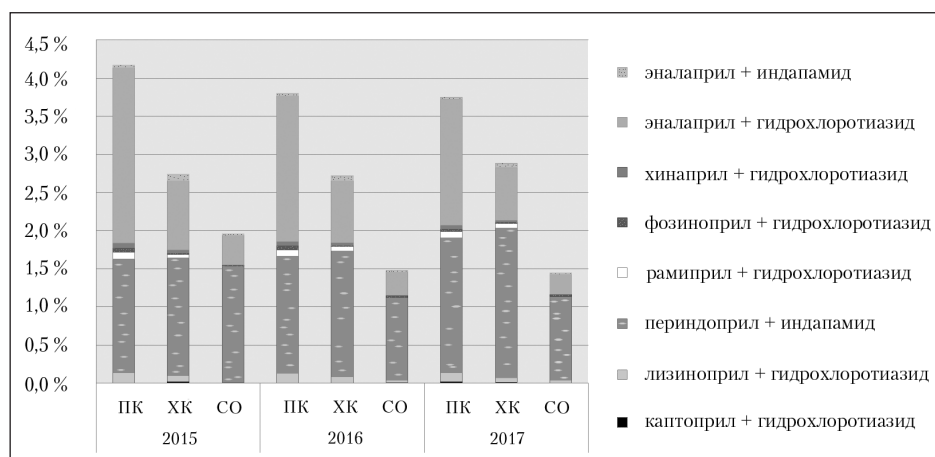
Наиболее приобретаемыми являются сочетания в одной таблетке ИАПФ с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками. Они рациональны в случаях АГ с микроальбуминурией, поражениями почек, ХСН и другим [7]. За период 2015–2017 годов безусловными лидерами группы являлись две ФК (рис. 3). Несмотря на значительное количество зарегистрированных МНН и их присутствие на региональном фармацевтическом рынке, по показателю доли реализованных упа-

ковок лидирует эналаприл + гидрохлоротиазид в ПК и периндоприл + индапамид в ХК и СО. За исследуемый период времени продажи ФК эналаприл + гидрохлоротиазид снизились во всех трех субъектах ДФО (по ПК доля упала на 1 %, по ХК — на 0,4 %), что, вероятно, объясняется перераспределением емкости рынка в сторону других комбинированных препаратов (стоимость «Энап НЛ» 20 таблеток около 200 рублей). Для сочетания периндоприла с индапамидом характерны стабильные продажи по ХК, небольшой рост в ПК и СО (около 0,5 %). Сложившаяся ситуация может быть объяснена ростом количества генерических препаратов по более доступной цене (стоимость препарата «Нолипрел А» в 1,4 раза выше стоимости «Ко-Перинева», «Ко-Парнавел», и в 1,9 раза выше стоимости «Индапамид-Периндоприл-Тева»). Доли реализации других ФК ИАПФ + диуретик были очень незначительными, что демонстрирует относительно редкое их приобретение пациентами в регионах.

Одним из самых перспективных является сочетание ИАПФ с АК дигидропиридинового ряда. Они рациональны в случае АГ с бессимптомным атеросклерозом, ГЛЖ, предшествующим инфарктом миокарда и другим [7]. За последние два года для медикаментозной терапии также начали приобретаться трехкомпонентные комбинации ИАПФ + АК + диуретик (рис. 4).

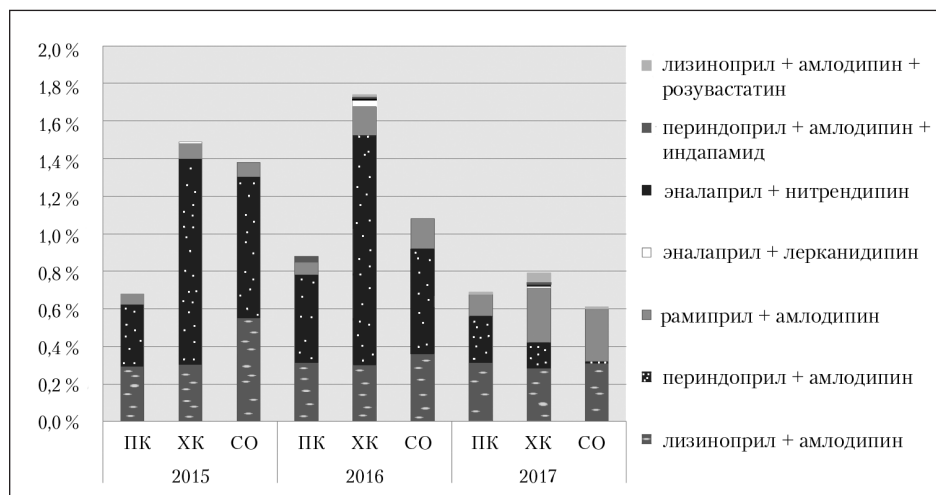
В целом показатели продаж данных сочетаний выше в ХК. Лидером рынка является комбинация периндоприл + амлодипин. Доля данной ФК увеличивалась в ПК, ХК и СО (в СО за исключением 2016 года — перераспределение в пользу сочетания рамирил + амлодипин). До 2015 года по ПК лидировала ФК лизиноприл + амлодипин, но,

Рисунок 3. Структура реализации фиксированных комбинаций ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + диуретик в Хабаровском крае, Приморском крае и Сахалинской области



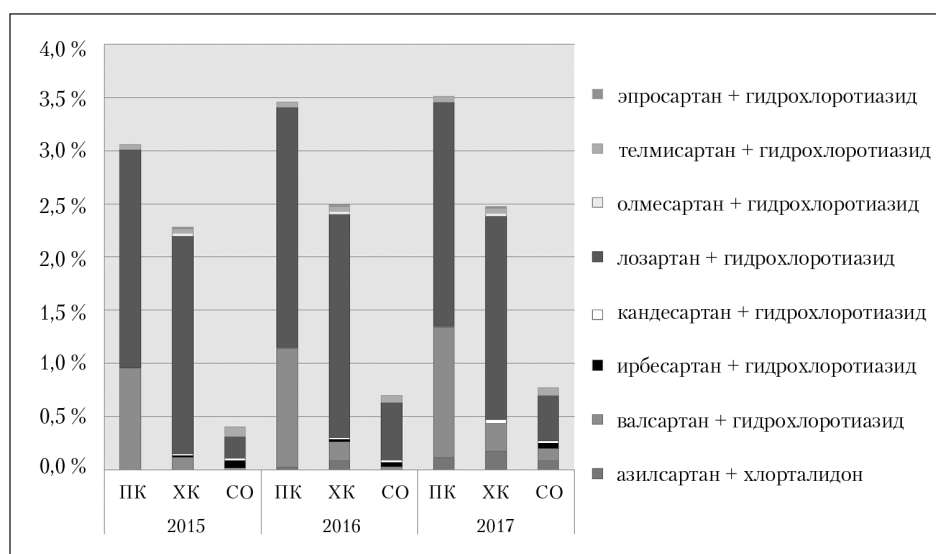
Примечание: ХК — Хабаровский край; ПК — Приморский край; СО — Сахалинская область.

Рисунок 4. Структура реализации фиксированных комбинаций ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция в Хабаровском крае, Приморском крае и Сахалинской области



Примечание: ХК — Хабаровский край; ПК — Приморский край; СО — Сахалинская область.

Рисунок 5. Структура реализации фиксированных комбинаций блокатор рецепторов к ангиотензину II + диуретик в Хабаровском крае, Приморском крае и Сахалинской области



Примечание: ХК — Хабаровский край; ПК — Приморский край; СО — Сахалинская область.

несмотря на более низкую стоимость, уступила позицию сочетанию периндоприла. При этом стоимость препарата «Престанс» выше цены препарата «Экватор» в 1,2 раза. За исследуемый период времени у комбинаций появилось значительное количество более доступных генерических препаратов (стоимость препарата «Дальнева» в 1,5 раза меньше стоимости препарата «Престанс», а стоимость «Эквакард» меньше в 1,75 раза). Интенсивный рост продаж демонстрирует комбинация рамиприла с амлодипином, несмотря на относительно высокую стоимость препаратов (цена препарата «Эгипресс» около 600 рублей). ФК эналаприла, по имеющимся данным, практически не реализу-

ются на фармацевтическом рынке регионов. Трехкомпонентные ФК периндоприл + амлодипин + индапамид (цена препарата «Трипликсам» около 850 рублей, а стоимость препарата «Ко-Дальнева» в 1,7 раза меньше), а также лизиноприл + амлодипин + розувастатин (цена препарата «Эквамер» около 800 рублей) начали приобретаться пациентами в исследуемых субъектах ДФО только в 2016 году, доля их продаж пока незначительная, но они являются очень перспективными в отношении повышения приверженности к назначенной терапии и консультирования при необходимости применения большого количества лекарственных средств.

Препараты из группы БРА имеют ряд преимуществ:

- их эффективность не зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пола, возраста;
- нет феномена «ускользания» эффекта (действие не зависит от пути образования ангиотензина II);
- практически отсутствует сухой кашель вследствие накопления брадикинина [7].

Сочетания сартанов используются в основном по тем же показаниям, что и комбинации ИАПФ. За исследуемый период на фармацевтический рынок было выведено значительное количество новых комбинированных препаратов (рис. 5).

Доля реализации препаратов этой группы выше по ПК. В СО приобретение данных препаратов незначительное. Лидером рынка является сочетание лозартан + гидрохлоротиазид, доля реализации колеблется в ПК и ХК в пределах 2–2,5 % (цена препаратов «Лориста Н» и «Лозап Плюс» около 350 рублей). При этом в данных регионах наблюдается активный рост продаж ФК валсартан + гидрохлоротиазид (увеличение доли практически в три раза), что, по всей видимости, можно объяснить увеличением количества генерических препаратов (цена препарата «Ко-Диован» в 5 раз выше стоимости препарата «Валз Н»). Несмотря на широкий ассортимент ФК препаратов данной группы, доля реализации других сочетаний пока незначительная.

Еще одним перспективным с точки зрения расширения ассортимента является сочетание БРА + АК. На региональном фармацевтическом рынке

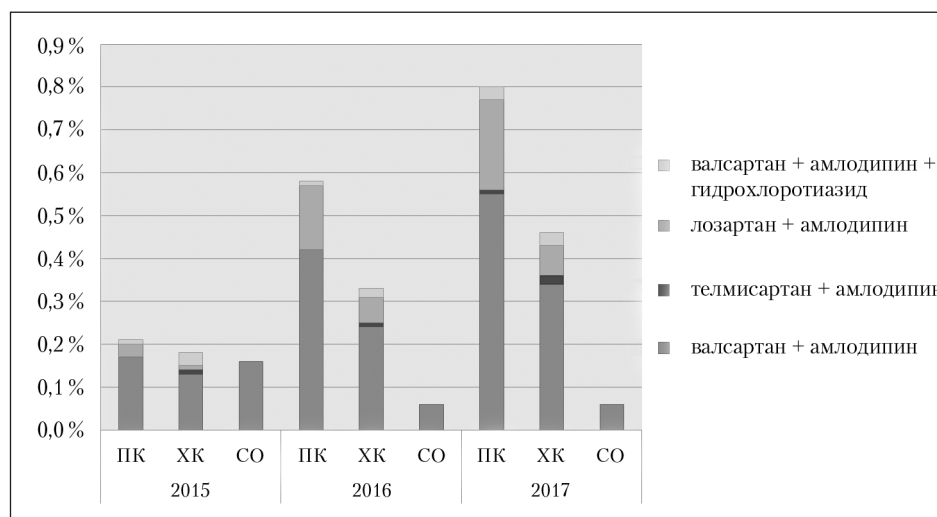
в 2015 году группа была представлена в основном дорогостоящей комбинацией валсартан + амлодипин (цена препарата «Эксфорж» около 1900 рублей). К концу 2017 года в ХК и ПК реализовывались уже четыре варианта сочетаний (рис. 6). СО пока отстает по продажам ФК в данной группе. По всей видимости, вследствие отсутствия большого количества генерических препаратов, суммарные доли приобретения препаратов данной группы невелики — около 0,5 % от всех АГЛП.

Доля реализации комбинации валсартан + амлодипин увеличилась почти в четыре раза, что опять же можно объяснить предпочтением более доступных препаратов (цена препарата «Вамлосет» около 300 рублей). В 2016 году активно началась продажа сочетания лозартана с амлодипином (цена препарата «Лортенза» около 350 рублей). Широкого приобретения пациентами комбинаций телмисартана и ирбесартана с амлодипином, по имеющимся у нас данным, не происходит. Реализация еще одного фиксированного сочетания трех препаратов валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид была стабильной, но частота приобретения невысока (цена препарата «Ко-Эксфорж» более 2500 рублей). Таким образом, несмотря на все преимущества комбинаций, особенно в отношении удобства применения и комплаенса пациентов, предпочтения пациентов остаются на стороне отдельного приобретения двух и более препаратов.

Выводы

Приобретение пациентами ФК при проведении медикаментозной терапии АГ в ХК, ПК и СО продолжает оставаться незначительным. Показатели

Рисунок 6. Структура реализации фиксированных комбинаций блокатор рецепторов к ангиотензину II + антагонист кальция в Хабаровском крае, Приморском крае и Сахалинской области



Примечание: ХК — Хабаровский край; ПК — Приморский край; СО — Сахалинская область.

реализации сочетаний β -АБ с диуретиками и АК за исследуемый период времени были невысокими. Наиболее продаваемыми из комбинированных препаратов ИАПФ + диуретик являются эналаприл + гидрохлоротиазид и периндоприл + индапамид. В ХК чаще, чем в ПК и СО, приобретается ИАПФ + АК. При покупке АГЛП пациенты предпочитают отдавать сочетанию периндоприла с амлодипином. В структуре реализации БРА + диуретик преобладает ФК лозартан + гидрохлоротиазид. Среди комбинаций БРА + АК наиболее приобретаемым является сочетание валсартан + амлодипин. Динамично развивается рынок трехкомпонентных комбинаций. Активно растет ассортимент генерических препаратов, что делает сочетанные препараты более доступными по цене. Многие из зарегистрированных комбинаций не востребованы на фармацевтическом рынке. Для комплексного решения проблемы повышения качества медицинской и фармацевтической помощи пациентам с АГ необходима дальнейшая оценка потребления лекарственных препаратов на уровне отдельных субъектов РФ, так как именно анализ фармацевтического рынка является индикатором внедрения рекомендаций в клиническую практику и приверженности пациентов к назначенному лечению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Калинина А. М., Бойцов С. А., Кушунина Д. В., Горный Б. Э., Дроздова Л. Ю., Егоров В. А. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):6–16. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16. [Kalinina AM, Boytsov SA, Kushunina DV, Gornyy BE, Drozdova LYu, Egorov VA. Hypertension in the routine healthcare: Focus on the results of health check-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(1):6–16. In Russian].
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013;1(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, 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 Heart J. 2016;37(29):2315–81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). J Am Med Assoc. 2014;311(5):507–520. doi:10.1001/jama.2013.284427
5. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(6):636–48. doi:10.1177/2047487315569401
6. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16(1):14–26. doi:10.1111/jch.12237
7. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В., Карпов Ю. А., Архипов М. В., Барбараш О. Л. и др. Рекомендации по диагностике и лечению АГ. Кардиологический вестник. 2015;10(1):5–30. [Chazova IE, Oshepkova EV, Zernakova YuV, Karpov YuA, Arkhipov MV, Barbarash OL et al. Clinical guidelines diagnostics and treatment of arterial hypertension. Kardiologicheskii Vestnik = Cardiology Bulletin. 2015;10(1):5–30. In Russian].
8. Концевая А. В., Романенко Т. С., Худяков М. Б. Ресурсное обеспечение лечения артериальной гипертензии в реальной клинической практике амбулаторно-поликлинических учреждений. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):25–35. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-25-35. [Kontsevaya AV, Romanenko TS, Khudyakov MB. Resource maintenance treatment of arterial hypertension in outpatient clinics. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(1):25–35. In Russian].
9. Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., Бунова С. С., Ершов А. В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):609–614. doi:10.20996/1819-6446-201713-5-609-614. [Nikolaev NA, Skirdenko YP, Bunova SS, Ershov AV. Rational pharmacotherapy in cardiology: from routine control to effective management. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):609–614 In Russian].
10. Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):519–524. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524 [Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. The problem of adherence to the treatment in modern medicine: possibilities of solution, impact on the effectiveness of therapy and disease outcomes. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):519–524. In Russian].
11. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть I, Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва. 2017:67–68. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2016-god> (Дата обращения 11.02.2018). [Incidence of all population of Russia in 2016. Statistical materials. Part I, Ministry of Health of the Russian Federation. Department of monitoring, analysis and strategic development of health care. Federal State Budgetary Institution Central Research and Development Institute of the Organization and Informatization of Health Care of the Russian Ministry

of Health. Moscow. 2017;67–68. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2016-god> (Date of the address 2/11/2018) In Russian].

12. Angeloni E, Vitaterna A, Lombardo P, Pirelli M, Refice S. Single-pill combination therapy in the initial treatment of marked hypertension: a propensity-matched analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(5):404–10. doi:10.3109/10641963.2014.987395

13. Thomas G, Nally JV, Pohl MA. Interpreting SPRINT: how low should you go? *Cleve Clin J Med*. 2016;83(3):187–95. doi:10.3949/ccjm.83a.15175

14. Юдина И. Ю., Морозова Т. Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015;2:8–12. [Yudina IYu, Morozova TE. Clinical application of fixed combinations of antihypertension medications. *Lechaschii Vrach = Treating Physician*. 2015;2:8–12. In Russian].

15. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Загребельный А. В., Лукьянов М. М., Воробьев А. Н., Правкина Е. А. и др. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ) Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3): 323–329 doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-323-329. [Martsevich SYu, Lukina YV, Zagrebelnyy AV, Loukianov MM, Vorobyev AN, Pravkina EA et al. Combined antihypertensive therapy in real clinical practice. Focus on fixed combinations of antihypertensive drugs (according to the data of outpatient registries RECVASA and PROFILE) Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):323–329. In Russian].

16. Мирзоян А. Добро пожаловать в сеть. *Фармацевтический вестник*. 2016;11 (840). URL: <https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/dobro-pozhalovatj-v-set.html#WwJUblqYPxk> (Дата обращения 21.05.2018). [Mirzoyan A. Welcome to the chain. *Pharmaceutical messenger*. 2016;11(840). URL: <https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/dobro-pozhalovatj-v-set.html#WwJUblqYPxk>. Access on 21.05.2018. In Russian].

Информация об авторах

Соболева Мария Сергеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России;

Лоскутова Екатерина Ефимовна — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

Author information

Mariia S. Soboleva, Candidate of Biology, Associate Professor of the Department Pharmacy and Pharmacology of the Far Eastern State Medical University;

Ekaterina E. Loskutova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of Department of Organization and Economics of Pharmacy of Medical Faculty of the Peoples' Friendship University of Russia.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61:616.12–008.331.1

Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутривисцерального сосудистого сопротивления

О. А. Кошельская, О. А. Журавлева, Р. С. Карпов
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томск, Россия

Контактная информация:
Кошельская Ольга Анатольевна,
ФГБНУ Томский НИМЦ РАН,
НИИ кардиологии,
ул. Киевская, д. 111 А, Томск,
Россия, 634012.
Тел.: +7(3822)55–84–91.
E-mail: koshel@live.ru

*Статья поступила в редакцию
26.06.18 и принята к печати 16.08.18.*

Резюме

Цель работы — определить частоту регистрации маркеров хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией (АГ); оценить потенциальные взаимосвязи выявленных маркеров ХБП с нарушением суточного профиля артериального давления (АД) и уровнем внутривисцерального сосудистого сопротивления. **Материалы и методы.** В исследование включены 70 пациентов с медикаментозно контролируемой АГ ($63,2 \pm 8,3$ года, 48,6% мужчин, офисное АД $130,5 \pm 13,7 / 78,1 \pm 8,5$ мм рт. ст.), из них 40 пациентов обследованы в рамках Российской многоцентровой программы ХРОНОГРАФ. Проводили суточное мониторирование АД, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-EPI), определяли отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи ($n = 40$) или скорость суточной экскреции альбумина ($n = 22$). Выполнено ультразвуковое доплеровское исследование кровотока на уровне магистральных почечных (МПА) и внутривисцеральных артерий (ВПА) с расчетом индексов резистивности (ИР). **Результаты.** Маркеры ХБП были выявлены у 31,4% пациентов, у которых средние значения АД в дневной и ночной периоды соответствовали норме. Частота регистрации маркеров ХБП у 40,9% лиц с АД-ночь $\geq 120/70$ мм рт. ст. составила 44,4% против 28,2% у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД-ночь. Установлены взаимосвязи систолического АД-ночь с А/Кр ($R_s = 0,3550$, $p = 0,0266$) и СКФ ($R_s = -0,3795$, $p = 0,002$), а также ИР на уровне сегментарных ВПА с СКФ ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$). При наличии маркеров ХБП медианные значения ИР на всем протяжении почечного кровотока превышали таковые в отсутствие последних. В ходе ROC-анализа установлена пороговая величина ИР в сегментарных ВПА — 0,725 для выявления у пациентов с АГ маркеров ХБП (чувствительность 71,4%, специфичность 68,9%, $AUC = 0,699$). Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наиболее выраженные нарушения ренальной гемодинамики регистрировались в случае выявления маркеров ХБП, при этом медианные значения ИР на уровне дуговых ВПА составляли 0,73 (0,68–0,75). **Заключение.** Среди пациентов с хорошим медикаментозным контролем АГ

установлены высокая частота маркеров ХБП (31,4%) и их ассоциация с ночным уровнем систолического АД. Документированы обратная взаимосвязь СКФ с индексами интрааренальной резистивности и наличие выраженных нарушений ренальной гемодинамики в случае выявления маркеров ХБП, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Точка отсечения значений ИР на уровне сегментарных ВПА для выявления маркеров ХБП составляет 0,725.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, суточный профиль артериального давления, внутривисочечное сосудистое сопротивление

Для цитирования: Кошельская О. А., Журавлева О. А., Карпов Р. С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутривисочечного сосудистого сопротивления. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):478–489. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489

Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance

O. A. Koshelskaya, O. A. Zhuravleva, R. S. Karpov
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences,
Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Olga A. Koshelskaya,
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy
of Sciences, Cardiology
Research Institute,
111A Kievskaya street, Tomsk,
634012 Russia.
Phone: +7(3822)55–84–91.
E-mail: koshel@live.ru

Received 26 June 2018;
accepted 16 August 2018.

Abstract

Objective. To determine the frequency of markers of chronic kidney disease (CKD) in hypertensive patients, and to assess their relationship with the circadian blood pressure (BP) profile and intrarenal vascular resistance. **Design and methods.** We studied 70 patients with medically-controlled hypertension ($63,2 \pm 8,3$ years, $m = 48,6\%$, office BP was $130,5 \pm 13,7 / 78,1 \pm 8,5$ mm Hg), 40 patients were recruited from the Russian multicentre program CHRONOGRAF. Measurement of the office BP, ambulatory BP monitoring were performed. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula, and albuminuria (AU) was determined as albumin/creatinine (A/Cr) ratio in the morning portion of urine ($n = 40$) or 24-hour urinary albumin excretion (UAE) ($n = 22$). Intrarenal vascular resistance was estimated by renal duplex Doppler ultrasound. The resistive index (RI) levels in the main renal arteries (MRA) and intrarenal arteries (IRA) were calculated. **Results.** Markers of CKD ($GFR < 60$ ml/min/ $1,73$ m² and/or $A/Cr > 30$ mg/g and/or $UAE > 30$ mg/day) were detected in 31,4% of patients with well-medically-controlled hypertension: average values of BP-day and BP-night were normal. The frequency of markers of CKD was 44,4% in patients with BP-night $\geq 120/70$ mm Hg (40,9%) and 28,2% in patients with BP-night $< 120/70$ mm Hg (58,1%). A/Cr ratio was positively associated ($R_s = 0,3550$, $p = 0,0266$), GFR was negatively associated ($R_s = -0,3795$, $p = 0,002$) with systolic BP-night. RI in the segmental intrarenal arteries correlated with GFR ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$). Renal RI were higher in CKD-patients vs. non-CKD-patients.

During the ROC-analysis, the threshold value of RI in segmental IRA 0,725 to the detection of CKD markers (sensitivity of 71,4%, specificity of 68,9%, AUC = 0,699) was established. Among the diabetic patients, there were more marked disturbances of renal hemodynamic in the presence of CKD markers: RI in arcuate IRA reached 0,73 (0,68–0,75). **Conclusions.** The high frequency of markers of CKD (31,4%) was identified even in patients with well-medically-controlled hypertension, it was associated with systolic BP-night. The negative correlation was found between GFR and RI. Renal hemodynamics was significantly disturbed in the presence of CKD markers, especially in patients with type 2 diabetes mellitus. The cut-off point of RI in segmental IRA indicating the CKD markers is 0,725.

Key words: chronic kidney disease, hypertension, circadian blood pressure profile, intrarenal vascular resistance

For citation: Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):478–489. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489

Введение

Как известно, в силу тесных патогенетических взаимосвязей сердечно-сосудистая патология и хроническая болезнь почек (ХБП) в настоящее время рассматриваются как единый кардиоренальный континуум [1], а артериальная гипертензия (АГ) является и одним из главных факторов риска ХБП, и ее последствием [2, 3]. Даже умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и появление альбуминурии ассоциированы с прогрессивным возрастанием сердечно-сосудистой и общей смертности [4–6]. По этим причинам субклиническое поражение почек у пациентов с АГ может являться надежным предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска [7]. Сообщается о высокой распространенности маркеров ХБП не только в популяции пациентов с АГ, но и у пациентов с прегипертензией [8]. Несмотря на то, что за последние 10 лет смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации существенно снизилась [9], это не сопровождается уменьшением числа пациентов с ХБП: согласно официальным данным, примерно у 10% взрослого населения имеет место дисфункция почек [10]. В связи с этим возникает вопрос: является ли существующая диагностика ХБП у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска в достаточной степени своевременной, а терапия таких пациентов — рациональной и обладающей должным потенциалом нефропротекции?

В качестве маркеров субклинического поражения органов-мишеней при сердечно-сосудистой патологии рассматриваются нарушения ренальной гемодинамики в виде повышенного уровня интратенальной резистивности [11–16]. За последние годы в российской популяции проведены две крупные многоцентровые программы, посвященные проблеме почечной дисфункции у пациентов с АГ [17, 18]. Ни в одном из этих исследований не проводилось сопоставление маркеров ХБП с состоянием

показателей суточного профиля АД и ренальной гемодинамики.

Цель настоящей работы — определить частоту регистрации маркеров ХБП у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска; оценить потенциальные взаимосвязи выявленных маркеров ХБП с нарушением суточного профиля артериального давления (АД) и уровнем интратенальной резистивности.

Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте 45–84 лет, последовательно приходившие на прием в течение 3 месяцев с диагнозом «гипертоническая болезнь», из них 40 пациентов были обследованы в рамках неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программы ХРОНОГРАФ [18]. Критериями исключения были симптоматический генез АГ, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, тяжелая сопутствующая патология, отказ от участия в исследовании.

Исследование было выполнено на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии) в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (n = 70)

Показатель	Значение
Возраст, годы	63,2 ± 8,3
Мужчины, n (%)	34 (48,6)
Доля пациентов с ИБС, n (%)	50 (71,4)
Доля пациентов с СД2, n (%)	38 (54,3)
Доля пациентов с ожирением, n (%)	38 (54,3)
Доля пациентов с избыточной массой тела, n (%)	15 (21,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 ± 4,0
Длительность ИБС, годы	3,0 (2,0; 7,0)
Длительность СД, годы	8,0 (5,0; 12,0)
Доля пациентов с достижением целевого уровня АД, %*	67,1
Доля пациентов на медикаментозном лечении:	
ингибиторы АПФ, %	44,3
блокаторы АРАП, %	38,6
β-адреноблокаторы, %	55,7
антагонисты кальция, %	37,1
диуретики, %	48,6
статины, %	57,1
сахароснижающая терапия (пациенты с СД2), %	94,7

Примечание: значения представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение», медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%); ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АРАП — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; ожирение — индекс массы тела > 30 кг/м²; избыточная масса тела — 25 ≤ индекс массы тела < 30 кг/м²; * — менее 140/85 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и менее 140/90 мм рт. ст. — для остальных.

Средний возраст включенных пациентов составил 63,2 ± 8,3 года, преобладала возрастная группа 60–69 лет, доля мужчин и женщин была сопоставимой, у большинства пациентов были документированы хронические формы ИБС, у половины из них — сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ожирение (табл. 1). В 24,3 % случаев у пациентов имел место перенесенный инфаркт миокарда (давностью 1–12 лет до включения в исследование), в 11,4 % — острое нарушение мозгового кровообращения (давностью 1–20 лет до включения в исследование). У большинства пациентов были выявлены ожирение или избыточная масса тела. Все пациенты получали стандартную кардиоактивную и липидснижающую терапию, пациенты с СД2 — сахароснижающую терапию.

На фоне получаемой терапии офисное АД в среднем по группе составило 130,5 ± 13,7 / 78,1 ± 8,5 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 67,3 ± 10,7 уд/мин. Рекомендованные целевые уровни офисного АД (менее 140/85 мм рт. ст. для пациентов с СД2 и менее 140/90 мм рт. ст. — для остальных) достигались у большинства пациентов.

Группу здоровых добровольцев (n = 15, мужчины/женщины — 8/7) составили лица более молодого, чем в основной группе, возраста (от 35 до 55 лет) в силу того, что критерием отбора было отсутствие любых сосудистых заболеваний, болезней почек,

СД2 и других нарушений углеводного обмена в анамнезе.

У всех пациентов проводилось клинико-инструментальное обследование: антропометрическое исследование, офисное измерение АД, амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), биохимические методы исследования с определением креатинина, показателей углеводного и липидного обменов, альбуминурии. У всех пациентов с АГ и у лиц из группы здорового контроля выполняли ультразвуковое доплеровское исследование магистральных почечных (МПА) и внутривисцеральных артерий (ВПА) с расчетом индексов резистивности (ИР). У лиц группы здоровых добровольцев измеряли также офисное АД и определяли содержание уровня глюкозы в сыворотке крови.

СМАД проводили с помощью неинвазивной портативной системы “SpaceLabs Medical” 90207 (США). Анализировались следующие показатели СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД) и нагрузка (индекс времени) САД, ДАД и ПАД, величина ЧСС в течение суток, в дневные и ночные часы.

Ультразвуковое сканирование с доплеровским исследованием кровотока в МПА, сегментарных и дуговых ВПА выполняли на ультразвуковой диагностической системе “Philips iE33 xMATRIX”

(США) по общепринятой методике с помощью конвексного монокристального датчика 5–1 МГц. Анализировали скорости кровотока — максимальную систолическую ($V_{\max}$) и конечно-диастолическую ($V_{\min}$), рассчитывали индекс резистивности: $IP = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$.

СКФ была рассчитана по формуле СКД-EPI [19]. Пациентам, включенным в программу ХРО-НОГРАФ, определяли отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой утренней порции мочи; у остальных пациентов измеряли суточную экскрецию альбумина (СЭА). Лабораторные показатели представлены в таблице 2. Использовались рекомендованные критерии нормальных и патологических уровней СКФ и альбуминурии [20].

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5 for Windows. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах — 25-й и 75-й процентиля. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна–Уитни, сравнение качественных — с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для определения взаимосвязей между исследуемыми переменными были построены

скатерплоты. Для расчета чувствительности, специфичности, нахождения диагностической точки разделения проводили ROC-анализ, значения площади под ROC-кривыми (AreaUnderCurve, AUC) использовали для оценки качества диагностических тестов. Результаты анализа принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² регистрировалось у 19 пациентов (27,1 %), из них у 13 пациентов (68,4 % от числа всех пациентов со сниженной СКФ) СКФ была умеренно снижена (стадия С3а), у 5 пациентов (26,3 %) — существенно снижена (стадия С3б), и у 1 пациента (5,3 %) СКФ была резко снижена (стадия С4) (табл. 3). Среди 19 пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² у 63,2 % диагностирован СД2.

Оценка альбуминурии проведена у 62 пациентов (88,6 %), при этом у 40 пациентов было определено отношение А/Кр в разовой утренней порции мочи, у 22 больных — СЭА. Маркеры стадии А2 ХБП по отношению А/Кр в разовой утренней порции мочи были обнаружены у пяти из 40 пациентов (12,5 %). У двух из 22 пациентов (9,1 %) было обнаружено повышение СЭА, соответствующее стадии А2, и у одного пациента (4,55 %) установлена стадия А3 (табл. 4). Частота выявления маркеров ХБП по альбуминурии суммарно составила 12,9 %,

Таблица 2

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (n = 70)

Показатель	Значение
Креатинин, мкмоль/л	85,0 (77,0–101,5)
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	67,5 (58,5–85,01)
А/Кр в разовой утренней порции мочи, мг/г	5,36 (2,51–11,03) (n = 40)
Скорость СЭА, мг/сут	12,85 (8,05–17,1) (n = 22)
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,39–6,02)
Триглицериды, ммоль/л	1,49 (1,17–1,93)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,05 (2,43–3,81)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 (0,94–1,34)
Базальная гликемия, ммоль/л	5,95 (5,2–6,7)
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	7,3 (5,3–10,8)
HbA1c, %	7,28 ± 1,45
Базальная гликемия (пациенты с СД2), ммоль/л	7,4 (6,7–9,0)
Постприандиальная гликемия (пациенты с СД2), ммоль/л	10,7 (8,2–13,4)
HbA1c (пациенты с СД2), %	7,54 ± 1,36

Примечание: значения представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль); СКФ — скорость клубочковой фильтрации; А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи; СЭА — суточная экскреция альбумина; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СД2 — сахарный диабет 2-го типа.

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ УРОВНЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ (n = 70)**

Категория СКФ	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Абсолютное число больных, n	Доля пациентов, %
C1	≥ 90	13	18,6
C2	60–89	38	54,3
C3a	45–59	13	18,6
C3б	30–44	5	7,1
C4	15–29	1	1,4
C5	< 15	0	0

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АЛЬБУМИНУРИИ (n = 62)

Категория альбуминурии	А/Кр, мг/г или СЭА, мг/сут	Абсолютное число больных, n	Доля пациентов, %
A1	< 30	54	87,1
A2	30–299	7	11,3
A3	≥ 300	1	1,6

Примечание: А — альбуминурия; А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи; СЭА — суточная экскреция альбумина.

Таблица 5

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ УРОВНЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И АЛЬБУМИНУРИИ (n = 62)**

Категория СКФ	A1	A2	A3
C1	10 (16,1 %)	1 (1,6 %)	0
C2	32 (51,6 %)	2 (3,2 %)	0
C3a	10 (16,1 %)	3 (4,8 %)	0
C3б	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
C4	0	1 (1,6 %)	0
C5	0	0	0

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; А — альбуминурия.

из них у 75 % пациентов с альбуминурией, превышающей уровень, характерный для стадии А2, имело место сочетание АГ с СД2 ($p < 0,05$).

В общей сложности маркеры ХБП по СКФ и альбуминурии в группе пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска были объективизированы в 31,4 % случаев, из них у 68 % имело место умеренное снижение СКФ до стадии С3а в отсутствие альбуминурии. Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений соответствовал критериям высокого и очень высокого риска у 11,3 % больных (С3аА2, С3бА1, С3бА2, С3бА3, С4А2), умеренного — у 21 % пациентов (С1А2, С2А2, С3аА1) (табл. 5). Среди пациентов с сочетанием АГ и СД2 маркеры ХБП выявлялись в 39,5 % случаев.

СМАД было проведено у 66 пациентов. Средние уровни АД соответствовали целевым значениям: АД-день — $125,1 \pm 12,7 / 73,8 \pm 8,9$ мм рт. ст., АД-ночь — $117,7 \pm 13,7 / 66,9 \pm 9,2$ мм рт. ст. При построении скатерплов в общей группе пациентов была установлена прямая взаимосвязь ночного уровня САД с отношением А/Кр ($R_s = 0,3550$, $p = 0,0266$) и обратная — с величиной СКФ ($R_s = -0,3795$, $p = 0,002$). Частота выявления маркеров ХБП у пациентов с достижением целевого уровня АД-день ($< 135/85$ мм рт. ст.) ($n = 52$, 78,8 %) и его отсутствием ($n = 14$, 21,2 %) была сопоставима и составила 28,8 % и 35,7 % соответственно ($p = 0,62$). Мы проанализировали частоту регистрации маркеров ХБП у пациентов, не достигших целевого уровня ночного АД ($n = 27$, 40,9 %, группа 1) в сравнении с пациентами с целевым контролем АД в ноч-

Таблица 6

**ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОГО КРОВотоКА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО
КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА (n = 70) В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ ЗДОРОВОГО КОНТРОЛЯ (n = 15)**

Показатель	МПА		Сегментарные ВПА		Дуговые ВПА	
	Здоровый контроль	Пациенты с АГ	Здоровый контроль	Пациенты с АГ	Здоровый контроль	Пациенты с АГ
V max _s , см/с	70,0 (60,9–8,0)	60,4 (47,5–72,4)*	33,0 (27,3–45,3)	35,4 (28,5–48,3)	27,0 (21,9–33,0)	21,9 (17,8–27,0)*
V min _s , см/с	28,0 (21,4–29,0)	18,5 (13,5–22,5)***	17,0 (13,0–21,0)	11,7 (9,4–6,6)***	14,0 (8,6–18,0)	7,3 (6,1–9,1)***
RI _s , у.е.	0,63 (0,60–0,66)	0,72 (0,69–0,77)**	0,56 (0,53–0,64)	0,71 (0,66–,76)**	0,50 (0,48–0,62)	0,69 (0,64–0,72)**

Примечание: значения представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль); * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,0001$ — значимость отличий от показателей контрольной группы; МПА — магистральные почечные артерии; ВПА — внутрпочечные артерии; АГ — артериальная гипертензия; V max — максимальная систолическая скорость; V min — конечно-диастолическая скорость; RI — индекс резистивности, s — доплерографические показатели почечного кровотока в левой почке.

Таблица 7

**ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОГО КРОВотоКА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО
И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Показатель	МПА		Сегментарные ВПА		Дуговые ВПА	
	Маркеры ХБП не выявлены (n = 48)	Наличие маркеров ХБП (n = 22)	Маркеры ХБП не выявлены (n = 48)	Наличие маркеров ХБП (n = 22)	Маркеры ХБП не выявлены (n = 48)	Наличие маркеров ХБП (n = 22)
V max _s , см/с	60,9 (47,5–72,4)	50,1 (44,5–61,1)	39,9 (31,5–52,2)	32,3 (27,9–39,2)	20,9 (17,9–25,9)	19,6 (15,6–25,7)
V min _s , см/с	18,5 (14,7–22,4)	12,9 (10,7–17,8)**	11,6 (9,5–16,6)	9,3 (7,0–11,7)*	7,1 (6,1–8,7)	6,7 (5,9–7,7)
RI _s , у.е.	0,72 (0,69–0,75)	0,76 (0,69–0,81)*	0,70 (0,66–0,74)	0,76 (0,70–0,78)**	0,67 (0,64–0,70)	0,71 (0,65–0,74)*

Примечание: значения представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль); * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; ХБП — хроническая болезнь почек; МПА — магистральные почечные артерии; ВПА — внутрпочечные артерии; V max — максимальная систолическая скорость; V min — конечно-диастолическая скорость; RI — индекс резистивности; s — доплерографические показатели почечного кровотока в левой почке.

ные часы с достижением уровня АД $< 120/70$ мм рт. ст. (n = 39, 58,1 %, группа 2). Средние значения ночного АД составили $128,9 \pm 12,2 / 74,9 \pm 7,84$ мм рт. ст. в группе 1 и $110,0 \pm 8,4 / 61,4 \pm 5,0$ мм рт. ст. — в группе 2 соответственно ($p < 0,0001$), а маркеры ХБП (выше уровней, характерных для стадий С3а и/или А2) выявлялись у пациентов группы 1 в 44,4 % случаев против 28,2 % у пациентов группы 2 ($p = 0,17$). Количество больных СД2 в данных подгруппах пациентов с АГ было сопоставимым: 48,1 % в группе 1 и 56,4 % в группе 2.

В общей группе пациентов с АГ (n = 70) была выявлена обратная взаимосвязь между значениями ИР на уровне сегментарных ВПА и величиной СКФ

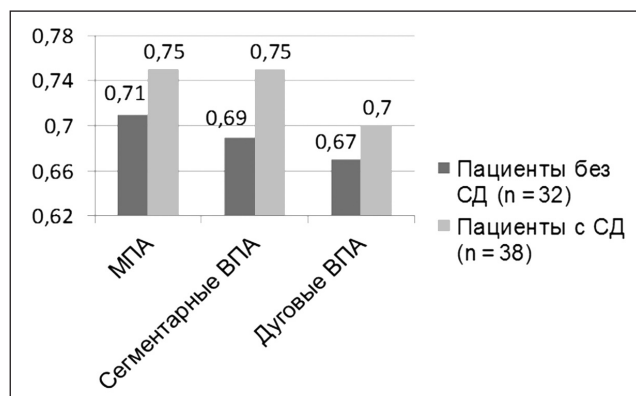
EPI ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$), тогда как линейные взаимосвязи между интрааренальной резистивностью и альбуминурией отсутствовали. В сравнении с группой здорового контроля значения индексов сосудистого сопротивления в общей группе пациентов с АГ были существенно повышены на всем протяжении почечного кровотока ($p < 0,001$), что было обусловлено более низкими, чем у здоровых лиц, величинами конечно-диастолической скорости кровотока ($p < 0,0001$), а также его максимальной систолической скорости на уровне МПА и дуговых ВПА ($p < 0,05$) (табл. 6).

Медианные значения ИР у пациентов с АГ превышали таковые у здоровых добровольцев даже

в отсутствие маркеров ХБП (C1 A1 и C2 A1, $n = 48$) ($p < 0,0001$ во всех случаях), тогда как в случае их регистрации ($n = 22$) уровень сосудистого сопротивления на всем протяжении почечного кровотока был значимо выше, чем у пациентов с АГ, у которых маркеры ХБП не определялись. Значения индексов интратенальной резистивности при наличии маркеров ХБП составляли 0,76 (0,69–0,81) на уровне МПА, 0,76 (0,70–0,78) — на уровне сегментарных ВПА и 0,71 (0,65–0,74) — на уровне дуговых ВПА ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 7), а у подавляющего большинства этих пациентов значения ИР на уровне сегментарных и дуговых ВПА превышали 0,73 и 0,68 соответственно. Для определения пороговых значений ИР на уровне сегментарных ВПА, соответствующих выявлению маркеров ХБП у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, был проведен ROC-анализ и установлена оптимальная точка отсечения для этого показателя — 0,725 (чувствительность 71,4 %, специфичность 68,9 %, площадь под ROC-кривой 0,699).

У пациентов с сочетанием АГ и СД2 величины внутривисцерального сосудистого сопротивления на всех уровнях ренального кровотока существенно превышали таковые у пациентов без СД2 (рис.), тогда как наиболее выраженные нарушения ренальной гемодинамики имели место у пациентов с сочетанием АГ и СД2 в случае регистрации у них маркеров ХБП. Так, медианные значения ИР на уровне МПА, сегментарных и дуговых ВПА у пациентов с СД2 при наличии маркеров ХБП составляли 0,77 (0,70–0,81); 0,76 (0,70–0,79) и 0,73 (0,68–0,75) соответственно.

Рисунок. Значения индексов резистивности у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа



Примечание: СД — сахарный диабет 2-го типа; МПА — магистральные почечные артерии; ВПА — внутривисцеральные артерии.

Обсуждение

Сведения о распространенности маркеров ХБП у пациентов с АГ в нашей стране весьма ограничены. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ РФ установлено, что снижение расчетной СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² имело место у 76,8 % женщин и 23,2 % мужчин с АГ относительно молодого возраста ($47,08 \pm 11,6$ года) [17], в то время как прямая ассоциация частоты выявления маркеров ХБП с возрастом многократно подтверждена. Американскими авторами сообщается о высокой распространенности маркеров ХБП среди пациентов с диагностированной АГ, которая составляет 32 % [8].

Мы изучили частоту регистрации маркеров ХБП по величине СКФ и альбуминурии в группе пациентов с АГ высокого и очень высокого риска. Большая часть этих пациентов была обследована в рамках неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программы ХРОНОГРАФ [18], в силу чего гендерные и возрастные характеристики пациентов, а также число больных СД2 были сопоставимы с таковыми в программе ХРОНОГРАФ, за исключением более высокой доли пациентов с хроническими формами ИБС, включенных в наше исследование. Среди обследованной нами когорты пациентов маркеры ХБП по СКФ и альбуминурии были выявлены в 31,4 % случаев, тогда как в программе ХРОНОГРАФ они регистрировались у 49,4 % пациентов. Эти различия были связаны главным образом с менее частым выявлением в нашем исследовании высокой и очень высокой альбуминурии, которая имела место в 12,9 % случаев против 32,6 % в программе ХРОНОГРАФ, что может объясняться различиями в контроле АД, особенностями клинических характеристик включенных пациентов и проводимой терапии. Известно, что длительное применение комбинированной антигипертензивной терапии с включением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сочетанное использование дезагрегантов, липидснижающих и новых классов сахароснижающих препаратов способно отсрочить развитие микроальбуминурии [21]. Вместе с тем в обоих исследованиях частота выявления СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была сопоставимой, составляя 34,8 % в программе ХРОНОГРАФ и 27,1 % в нашей работе. В том и другом исследованиях чаще всего регистрировались следующие варианты маркеров ХБП: C3aA1, C3aA2, C3bA1, C2A2. Действительно, развитие непротеинурического фенотипа ХБП главным образом характерно для пациентов с сочетанием кардиоваскулярных факторов риска и клинически выраженным атеросклерозом, особенно для женщин с метаболическими нарушениями, а про-

гностически может быть неблагоприятно именно в отношении сердечно-сосудистых, а не почечных осложнений [21, 22]. Новое проспективное исследование японских авторов показало, что у пациентов со стадиями ХБП С2–5 и нормоальбуминурией прогрессии до микроальбуминурии/протеинурии в течение 36 месяцев не происходило даже в случае выраженного исходного снижения СКФ, тогда как выявление альбуминурии выше стадии А2 было ассоциировано как с прогрессирующим течением ХБП, так и с ухудшением кардиоваскулярного прогноза [23].

Литературные сведения о связи нарушений циркадианного ритма АД с наличием поражения органов-мишеней и прогнозом пациентов с АГ представляются весьма противоречивыми [11–13, 21, 24–27]. Так, в ряде работ сообщается об отсутствии влияния недостаточного снижения АД в ночные часы на прогрессирование почечной дисфункции [25–27], в то время как по результатам крупного метаанализа установлено, что средний уровень ночного АД является значимым предиктором прогрессирования ренальной дисфункции и развития почечных осложнений, а значения САД-ночь выше 130 мм рт. ст. ассоциированы с удвоением риска развития терминальной ХБП и смерти у пациентов с АГ без СД2 [13]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что, несмотря на хороший медикаментозный контроль офисных значений АД в обследованной нами когорте пациентов, у 41 % из них имела место неполная коррекция ночной АГ, а достигнутый уровень САД-ночь был ассоциирован с маркерами ХБП и демонстрировал прямую взаимосвязь с отношением А/Кр и обратную — с СКФ, при этом недостаточный контроль АД в дневные часы не обнаруживал ассоциации ни со сниженной СКФ, ни с альбуминурией. Эти данные показывают, что для профилактики развития и прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с АГ необходимо использование таких медикаментозных стратегий, которые могли бы обеспечить достижение рекомендованного контроля АД в ночные часы и/или обладали бы нефропротективным воздействием, по крайней мере, частично независимым от их антигипертензивного эффекта. Одной из таких стратегий является фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (Нолипрел А/Форте/Би-Форте, «Сервье», Франция), для которой доказаны способность улучшать сердечно-сосудистый и почечный прогноз пациентов с АГ и СД2 [28], АД-независимый ренопротективный эффект [29, 30] и высокая антигипертензивная эффективность у пациентов с исходно недостаточно выраженным

снижением АД в ночные часы [31]. В собственном рандомизированном исследовании прежде мы показали, что среди трех различных режимов антигипертензивной терапии наиболее значительная коррекция исходных нарушений ренальной гемодинамики у пациентов с АГ и СД2, имеющих сохранную функцию почек, достигалась при использовании комбинации индапамида с периндоприлом и их комбинации с амлодипином [32].

Полученные нами данные о связи нарушений циркадианного ритма АД с субклинической дисфункцией почек согласуются с данными других авторов и результатами наших предыдущих исследований пациентов с сочетанием АГ и СД2, имевших сохранную функцию почек. Так, мы впервые показали, что у этой категории больных повышение ночного уровня ПАД за счет диспропорционального роста САД вносит независимый вклад в возрастание интратренальной резистивности [33]. В ходе недавнего 6-летнего наблюдательного исследования ($n = 1051$) было продемонстрировано, что прогрессия альбуминурии и снижение СКФ у пожилых лиц способствуют персистенции нарушений циркадианного ритма АД или их появлению [34]. Предполагается, что абсолютный уровень АД в период сна более точно отражает гемодинамическую нагрузку на почки: тонус афферентной артериолы в ночные часы падает, вследствие чего происходит прямая передача нагрузки давлением на гломерулы, что становится триггером дебюта поражения почек и фактором, стимулирующим прогрессирование уже имеющейся почечной дисфункции [13]. Среди других причин ассоциации между дисфункцией почек и ночной АГ указываются гиперактивация нейрогуморальных систем и неполная абсорбция натрия в проксимальных канальцах с преобладанием ночного натрийуреза над дневным.

Повышенный уровень сопротивления кровотоку на уровне МПА и ВПА рассматривается как один из информативных маркеров ранних стадий сосудистого и почечного поражения при АГ, а также как потенциальный предиктор ухудшения функции почек у пациентов с АГ, СД2, атеросклерозом и их сочетанием [14–16, 33, 35, 36]. В настоящей работе мы подтвердили существование обратной взаимосвязи индексов интратренальной резистивности с расчетной СКФ и показали, что даже при сохранной функции почек у пациентов с АГ, достигающих рекомендованного контроля АД, определяются отчетливые нарушения ренальной гемодинамики в виде повышенных значений индексов сопротивления кровотоку в почечных артериях и ВПА, но наиболее высокие значения интратренальной резистивности с обеднением регионарного кровотока регистри-

ровались при наличии маркеров ХБП, особенно в случае сочетания АГ и СД2. Следует заметить, что до настоящего времени оценка показателей ренальной гемодинамики у пациентов с субклинической дисфункцией почек затруднена в силу отсутствия общепринятых референсных значений индексов интратрениальной резистивности. Во многом это связано с неоднородностью исследуемых когорт пациентов, а также различиями в методике определения внутривисцерального сосудистого сопротивления. В ходе ROC-анализа нами было установлено пороговое значение индекса резистивности на уровне сегментарных артериол для выявления маркеров ХБП у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, которое составило 0,725. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, выполненных в аналогичной группе пациентов. Так, Т. Okura и соавторами (2010) было показано, что $IR > 0,70$ в междолевых ВПА является единственным независимым фактором, предсказывающим рост уровня цистатина С в течение последующих 12 месяцев у пациентов с АГ [37]. У пациентов с СД2 и нормальной функцией почек значения ИР, усредненные по нескольким сегментам ВПА и превышающие 0,73, имели важное прогностическое значение в отношении патологического роста альбуминурии в последующие 4,5 года, когда относительный риск прогрессирования альбуминурии был увеличен в среднем в 5 раз [38]. Представляется важным продолжение исследований, направленных на изучение прогностического значения нарушений ренальной гемодинамики у пациентов с субклинической дисфункцией почек, ее потенциальной связи с патологией крупных артерий, а также проведение динамических исследований показателей внутривисцерального кровотока в ходе проспективной оценки кардио-, нефропротективных эффектов антигипертензивной терапии.

Среди ограничений нашего исследования необходимо отметить его поперечный характер, использование двух методов для оценки альбуминурии и доступность этих данных у 88,6% пациентов.

Заключение

По результатам нашего исследования, у 31,4% пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с хорошим медикаментозным контролем АД выявляются маркеры ХБП. Установлена взаимосвязь между степенью снижения СКФ, выраженностью альбуминурии и ночным уровнем систолического АД, тогда как линейная ассоциация индексов интратрениальной резистивности определяется лишь с расчетной СКФ, но не с альбуминурией. В случае выявления маркеров ХБП у пациен-

тов с АГ высокого и очень высокого риска имеют место выраженные нарушения ренальной гемодинамики, при этом для индекса резистивности на уровне сегментарных ВПА установлена оптимальная точка отсечения — 0,725, соответствующая выявлению маркеров ХБП. Наиболее высокие значения индексов интратрениальной резистивности на всем протяжении почечного кровотока и маркеры ХБП по альбуминурии чаще всего выявляются у пациентов с сочетанием АГ и СД2. Значительная частота регистрации маркеров ХБП среди пациентов с АГ высокого / очень высокого риска и наличие у них выраженных нарушений ренальной гемодинамики даже при достижении рекомендованного контроля АД свидетельствуют о целесообразности раннего назначения медикаментозной терапии, обладающей мощным потенциалом нефропротекции, а также о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы в ходе проспективных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006;114(25):2871–2891. doi:org/10.1161/circulationaha.106.655761
2. Ruilope LM, Barkis GL. Renal function and target organ damage in hypertension. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1599–1604. doi:org/10.1093/eurheartj/ehr003
3. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва: Медицинское информационное агентство, 2009; 500 с. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo, 2009. 500 p. In Russian].
4. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–2081. doi:org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl. 1):S1–S266. doi:org/10.1053/ajkd.2002.30943
6. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Клиническая фармакология и терапия. 2014;3(23):4–27. [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV et al. National recommendations: cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;3(23):4–27. In Russian].

7. Ruilope LM. The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(Suppl. 3): S165–S168. doi:10.1097/01.asn.0000034496.63958.f8
8. Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, Saran R, Hedgeman E, Saydah SH et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension*. 2010;55(5):1102–1109. doi:10.1161/hypertensionaha.110.150722
9. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат, 2017. 170 с. [Health in Russia. 2017. Statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2017. 170 p. In Russian].
10. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles screening, diagnosis, prevention and approach to treatment. *Nephrology*. 2012;16(1):89–115. In Russian].
11. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR; Canadian Hypertension Society. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol*. 2007;23(2):132–138. doi:10.1016/s0828-282x(07)70733-x
12. Jennersio PE, Wijkman M, Wirehn AB, Länne T, Engvall J, Nystrom FH et al. Circadian blood pressure variation in patients with type 2 diabetes — relationship to macro- and microvascular subclinical organ damage. *Primary Care Diabetes*. 2011;5(3):167–173. doi:10.1016/j.pcd.2011.04.001
13. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Petras D, Manolis A, Stefanadis C. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol*. 2011;33(3):277–288. doi:10.1159/000324697
14. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):770–777. doi:10.1161/hypertensionaha.112.196717
15. Calabia J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens*. 2014;16(3):186–191. doi:10.1111/jch.12248
16. Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3256–3262. doi:10.1093/ndt/gfr054
17. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии* 2015;12(3):19–24. [Oshepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, Chazova IE, Shalnova SA, Yarovaya EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):19–24. In Russian].
18. Кобалава Ж. Д., Виллеальде С. В., Боровкова Н. Ю., Шутов А. М., Ничик Т. Е., Сафуанова Г. Ш. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017;57(10):39–44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041. [Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NYu, Shutov A. M., Nichik T. E., Safuanova GSh. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: results of epidemiological study CHRONOGRAF. *Cardiology*. 2017;57(10):39–44. In Russian].
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
20. Нагайцева С. С., Швецов М. Ю., Шалыгин Ю. Д. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. *Нефрология*. 2013;4:58–62. [Nagaitseva SS, Shvetsov MY, Shalyagin YD. Risk factors for elevation of albuminuria as an early marker of chronic kidney disease in different age groups. *Nephrology*. 2013;4:58–62. In Russian].
21. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diab Metab*. 2012;38(4):291–297. doi:10.1016/j.diabet.2012.04.001
22. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2014;24(8):815–822. doi:10.1016/j.numecd.2014.02.013
23. Iimori S, Naito S, Noda Y, Sato H, Nomura N, Sohara E et al. Prognosis of chronic kidney disease with normal-range proteinuria: The CKD-ROUTE study. *PLoS ONE*. 2018;13 (1): e0190493. doi:10.1371/journal.pone.0190493
24. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. *Hypertension*. 2008;51(4):827–828. doi:10.1161/hypertensionaha.108.110213
25. Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper AL. Longitudinal observations on circadian blood pressure variation in chronic kidney disease stages 3–5. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2873–2878. doi:10.1093/ndt/gfn126
26. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2400–2406. doi:10.1093/ndt/gfp074
27. Rosansky SJ, Menachery SJ, Wagner CM, Jackson K. Circadian blood pressure variation versus renal function. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):716–721. doi:10.1016/0272-6386(95)90433-6
28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840.
29. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A et al. on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):883–892.
30. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in albuminuria regression: PREMIER*. *Hypertension*. 2003;41(5):1063–1071.
31. Аксенова А. В., Елфимова Е. М., Литвин А. Ю., Чазова И. Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации перидоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):37–45. [Aksenova AV, Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10mg/indapamide 2,5mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):37–45. In Russian].
32. Кошельская О. А., Журавлева О. А., Карпов П. С. Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние

[illegible]

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2018 год
на персональный адрес или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ АБОНЕМЕНТ на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) Количество комплектов на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">1</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">2</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">3</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">4</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">5</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">6</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">7</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">8</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">9</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">10</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">11</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____ Кому _____ (фамилия, инициалы) _____												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																					
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА СП тер. на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: top;">стои- мость</td> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: top;">подписки</td> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: top;">_____ руб.</td> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: top;">_____ коп.</td> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: top;">Количество</td> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: top;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">переадресовки</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">_____ руб.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">_____ коп.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">комплектов</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"></td> </tr> </table> на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">1</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">2</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">3</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">4</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">5</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">6</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">7</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">8</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">9</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">10</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">11</td> <td style="border: 1px solid black; width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____ Кому _____ (фамилия, инициалы) _____												стои- мость	подписки	_____ руб.	_____ коп.	Количество			переадресовки	_____ руб.	_____ коп.	комплектов		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
стои- мость	подписки	_____ руб.	_____ коп.	Количество																																												
	переадресовки	_____ руб.	_____ коп.	комплектов																																												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																					