



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Варианты функциональной организации микроциркуляции кожи у больных АГ

Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у атлетов с АГ

Суточное мониторирование АД в оценке жесткости аорты у больных АГ пожилого возраста

Оценка клинико-генетических факторов риска развития АГ у лиц до 35 лет

Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением

Особенности формирования МС у женщин в разные фазы климактерического периода

Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития СД 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда

Влияние МС на риск развития осложнений СД типа 1

Связь МС с электрокардиографическими биомаркерами метаболической кардиомиопатии у мужчин с коронарным атеросклерозом

В ФОКУСЕ:

Артериальная гипертензия. Метаболический синдром

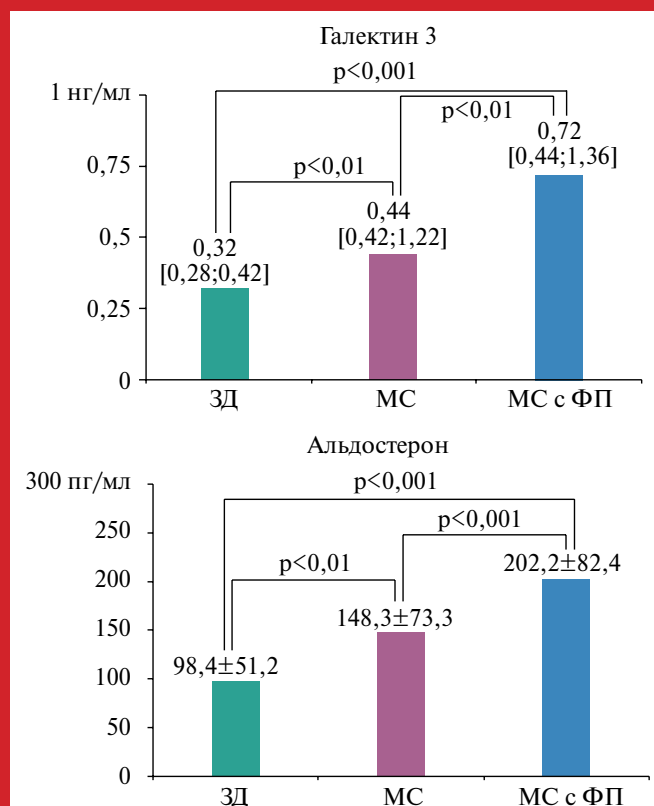


Рисунок 1. Уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови у здоровых (ЗД) лиц и у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и метаболическим синдромом с фибрилляцией предсердий (МС с ФП).

У больных с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий. См. на стр. 76.

КСЕНАЛТЕН®

Орлистат

Для уменьшения
и поддержания массы тела



- ✓ Физиологическое похудение без стресса и удержание достигнутого результата
- ✓ Формирование правильного пищевого поведения
- ✓ Снижение уровня холестерина в крови
- ✓ Снижение риска развития сопутствующих заболеваний

Форма выпуска: капсулы 120 мг №21; №42; №84

Орлистат с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату по доступной цене

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

Пер. уд.: ЛП-001275
ЗАО «ФП «ОБОЛЕНСКОЕ»

www.obolensk.ru



obolensk pharm



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 раз в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS

Российский индекс научного цитирования:
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 0,926

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Информация о подписке:

www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
Объединенный каталог "Пресса России":
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (120) 2015

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галавич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ШЕФ-РЕДАКТОР ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизишли А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in SCOPUS

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX):
Impact-factor (RCI-2014) 0,926

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Archive: www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Instructions for authors:
www.roscardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html
Catalog PRESSA ROSSII:
42432 — Personal, 42433 — Corporate
Catalog MK-Periodica:
To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC “MK-Periodica” in your country or to JSC “MK-Periodica” directly: www.periodicals.ru

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva Vladislava

Printed: OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 4 (120) 2015

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan')
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Rjazan)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Chumakova G. A. (Barnaul)

SENIOR EDITOR

Nekrasova L. I.

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O.

MANAGING EDITORS

Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontseva A. V. (Moscow)

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

ARTERIAL HYPERTENSION

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А.
Варианты функциональной организации микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией по результатам лазерной доплеровской флоуметрии

7 *Vasiliev A. P., Streltsova N. N., Sekisova M. A.*
Skin microcirculatory organization types in arterial hypertension by the data of doppler flowmetry

Фомина Н. В., Ронжина О. А., Смакотина С. А.
Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у атлетов с артериальной гипертензией

13 *Fomina N. V., Ronzhina O. A., Smakotina S. A.*
Special properties of the left ventricle myocardium remodeling in athletes with arterial hypertension

Медведев И. Н., Скорятин И. А.
Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией

18 *Medvedev I. N., Skoryatina I. A.*
Aggregation properties of blood cells and vascular control over them in patients with arterial hypertension and dyslipidemia

Личикаки В. А., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С.
Влияние нарушений суточных профилей артериального давления на структурно-функциональные изменения сердца у больных с резистентной артериальной гипертензией

23 *Lichikaki V. A., Pekarsky S. E., Mordovin V. F., Karpov R. S.*
Influence of 24-hour blood pressure patterns on structural and functional changes of the heart in patients with resistant arterial hypertension

Потешкина Н. Г., Белоглазова И. П., Могутова П. А.
Суточное мониторирование артериального давления в оценке жесткости аорты у больных артериальной гипертензией пожилого возраста

27 *Poteshkina N. G., Beloglazova I. P., Mogutova P. A.*
Blood pressure 24-hour monitoring in assessment of aortic stiffness in older patients with arterial hypertension

Чернова И. М., Лукьянов М. М., Сердюк С. Е., Бойцов С. А.
Оценка клинико-генетических факторов риска развития артериальной гипертензии у лиц до 35 лет

32 *Chernova I. M., Lukianov M. M., Serdyuk S. E., Boytsov S. A.*
Assessment of clinical and genetic risk factors of arterial hypertension in persons younger than 35 years old

Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Артамонова Г. В.
Интегральная оценка факторов риска профессиональной обусловленности артериальной гипертензии

38 *Maksimov S. A., Skripchenko A. E., Artamonova G. V.*
Integral assessment of work-related arterial hypertension risk factors

Мангилева Т. А.
Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста у взрослых пациентов с артериальной гипертензией

43 *Mangileva T. A.*
Growth hormone and insulin-like growth factor in adults with arterial hypertension

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

METABOLIC SYNDROME

Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Шенкова Н. Н., Осипова Е. С., Гриценко О. В.
Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением

49 *Veselovskaya N. G., Chumakova G. A., Shenkova N. N., Osipova E. S., Gritsenko O. V.*
Risk assessment model for coronary atherosclerosis in patients with visceral obesity

Леонова Н. В., Чумакова Г. А., Цирикова А. В., Пушкарева С. В.
Влияние метаболического синдрома на риск развития осложнений сахарного диабета типа 1

55 *Leonova N. V., Chumakova G. A., Tsirikova A. V., Pushkareva S. V.*
The influence of metabolic syndrome on the risk of 1st type diabetes complications development

Груздева О. В., Акбашева О. Е., Бородинкина Д. А., Каретникова В. Н., Дылева Ю. А., Коков А. Н., Федорова Т. С., Барбараш О. Л.
Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда

Рагино Ю. И., Тимошенко Н. А., Чернявский А. М., Цымбал С. Ю., Щербаклова Л. В., Воевода М. И.
Связь компонентов метаболического синдрома с электрокардиографическими биомаркерами метаболической кардиомиопатии у мужчин с коронарным атеросклерозом

Мычка В. Б., Толстов С. Н., Салов И. А.
Особенности формирования метаболического синдрома у женщин в разные фазы климактерического периода

Ионин В. А., Соболева А. В., Листопад О. В., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Васильева Е. Ю., Баранова Е. И., Шляхто Е. В.
Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом

Либис Р. А., Исаева Е. Н., Вдовенко Л. Г., Басырова И. Р.
Мозговой натрий-уретический пропептид как маркер поражения сердца у лиц с метаболическим синдромом

59 Gruzdeva O. V., Akbasheva O. E., Borodkina D. A., Karetnikova V. N., Dyleva Yu. A., Kokov A. N., Fedorova T. S., Barbarash O. L.
Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction

68 Ragino Yu. I., Timoshenko N. A., Chernjavskiy A. M., Tsimbal S. Yu., Scherbakova L. V., Voevoda M. I.
Relationship of metabolic syndrome components with electrocardiographic biomarkers of metabolic cardiomyopathy in men with coronary atherosclerosis

73 Mychka V. B., Tolstov S. N., Salov I. A.
Specifics of metabolic syndrome pathophysiology in women at different phases of climacteric period

79 Ionin V. A., Soboleva A. V., Listopad O. V., Nifontov S. E., Bazhenova E. A., Vasilieva E. Yu., Baranova E. I., Shlyakhto E. V.
Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome

84 Libis R. A., Isaeva E. N., Vdovenko L. G., Basyrova I. R.
Brain natriuretic propeptide as a marker of the heart damage in metabolic syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Тюкалова Л. А., Лукьянова М. А., Гарганеева Н. П.
Способ и средства коррекции тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

Запесочная И. Л., Автандилов А. Г.
Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией, работающих на Крайнем Севере

Концевая А. В., Романенко Т. С., Выгодин В. А., Фитилев С. Б.
Изменение схемы лечения артериальной гипертензии амбулаторных пациентов специализированного кардиологического учреждения и факторы, ассоциированные со сменой антигипертензивной терапии

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

89 Tyukalova L. A., Lukianova M. A., Garganeeva N. P.
Method and means of anxiety-depression disorders correction in patients with arterial hypertension associated with 2nd type diabetes

94 Zapesochaya I. L., Avtandilov A. G.
Effectiveness of antihypertension therapy in patients with arterial hypertension working in Far North

100 Kontsevaya A. V., Romanenko T. S., Vygodin V. A., Fitilev S. B.
Change of hypertension treatment scheme in outpatient care at specialized cardiologic institution, and factors associated with the change of antihypertension therapy

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Шенкова Н. Н.
Патогенетические механизмы лептинорезистентности

Дружиллов М. А., Дружилова О. Ю., Бетелева Ю. Е., Кузнецова Т. Ю.
Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани

Коньшко Н. А., Морозова Т. Е.
Факторы патогенеза гестационной гипертензии

LITERATURE REVIEWS

107 Chumakova G. A., Ott A. V., Veselovskaya N. G., Gritsenko O. V., Shenkova N. N.
Pathogenetic mechanisms of leptin resistance

111 Druzhilov M. A., Druzhilova O. Yu., Beteleva Yu. E., Kuznetsova T. Yu.
Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue

118 Konyshko N. A., Morosova T. E.
Factors of gestation hypertension pathogenesis

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер Российского кардиологического журнала, основными темами которого стали две глобальные проблемы кардиологии: артериальная гипертензия (АГ) и метаболический синдром (МС). Вряд ли это только кардиологические проблемы. Осложнениями АГ и МС занимаются неврологи, психиатры, окулисты, гастроэнтерологи, гинекологи и, конечно, терапевты. Но нерешенных проблем остается много, и исследования продолжаются. В номере представлены результаты изучения АГ от генетических и профессиональных факторов риска до ее особенностей у пожилых пациентов, атлетов, устойчивых к лечению, от агрегационных свойств крови до особенностей микроциркуляции.

Не менее интересные исследования представлены в разделе, посвященном МС. Причем, большинство из них касается проблем ожирения, прежде всего висцерального, которое считается патогенетической основой МС. Представлены данные о взаимосвязи висцерального ожирения и его нейрогуморальной активности с коронарным атеросклерозом, метаболической (липотоксической) кардиопатией, риском развития сахарного диабета у больных, перенесших инфаркт миокарда, осложнениями сахарного диабета типа 1. Представлены интересные результаты иссле-



дования МС у женщин в климактерическом периоде и у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Обзоры литературы посвящены проблеме ожирения как фактора сердечно-сосудистого риска и лептинорезистентности как одной из возможных причин формирования МС и его компонентов.

Позвольте поблагодарить всех авторов за интересные, глубокие исследования и всех читателей за то, что вы с нами.

д.м.н., профессор
Чумакова Галина Александровна

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Появляются новые данные исследований препарата ворапаксар (vogaraxar) — ингибитора рецепторов тромбоцитов к тромбину. В протоколе TIMI 50, посвящённом сахарному диабету и анамнезу инфаркта миокарда, препарат получали 16896 пациентов. Он противопоказан в случае перенесённого нарушения мозгового кровообращения. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) возникала почти в 2 раза реже в группе ворапаксара по сравнению с плацебо (14,3% vs. 7,6%; $p < 0,01$). При наличии сахарного диабета препарат также снижал риск первичной конечной точки с отношением рисков 0,73. Несколько выше оказался риск кровотечений в случае наличия сахарного диабета, однако суммарное преимущество препарата, интегральная эффективность и безопасность, составило 0,79 в сравнении с плацебо.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Исследователи из Стэнфорда указывают, что примерно у 20% пациентов с необходимостью диагностического коронарного исследования оказываются интактные коронарные сосуды. Тем не менее, у них имеются все характеристики заболевания, включая низкую переносимость физической нагрузки, нежелательные исходы, и при этом неясный диагноз. Lee et al. (2015) исследовали функцию эндотелия у 139 пациентов (107 женщин) с гемодинамически незначимыми (<50%) стенозами коронарных артерий. У 23% пациентов не обнаружилось объяснения их клинической картины, у остальных была показана дисфункция эндотелия (44%), повышение микроциркуляторного индекса сопротивления (21%), наличие миокардиальных мостиков (58%). Авторы рекомендуют, в случае отсутствия явных классических причин стенокардии, проводить одновременно ряд исследований для выявления альтернативных причин ишемии.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Сообщаются данные широкомасштабного исследования генетики ожирения среди 224 тысяч лиц (Shungin et al., 2015). В нём приняло участие более двух тысяч специалистов, изучавших генетические особенности в соотношении с показателями талия-бёдра, индекс массы тела, окружность живота, а также с сексуальным диморфизмом. Было обнаружено более 50 локусов, связанных с распределением жира при ожирении и с сексуальным диморфизмом. Многие из выявленных локусов богаты генами, влияющими на адипогенез, ангиогенез, инсулинорезистентность. Эти данные могут помочь приблизиться к пониманию процессов развития ожирения и его сердечно-сосудистых последствий.

(По данным: *Nature*, 2015)

Новые данные о вреде курения сообщаются авторами Carter et al. (2015). Они проанализировали данные ряда

когортных исследований с общим числом участников почти 1 миллиона, за период наблюдения с 2000 по 2011 годы. Возраст участников был старше 55 лет. За время наблюдения умерло 181377 человек. Оказалось, что 17%-ное превышение смертности у текущих курильщиков было обусловлено с заболеваниями, не связываемыми напрямую с курением. Так, относительный риск смерти от почечной недостаточности при курении оказался выше в 2,0 раза, от ишемии кишечника — в 6,0 раз, от инфекций — в 2,3 раза, от ряда респираторных заболеваний — в 2,0 раза, от рака груди — в 1,3 раза и простаты — в 1,4 раза. Среди бросивших курить риски снижались равномерно пропорционально количеству лет, истекших с момента последней сигареты. Авторы подчёркивают, что при оценке опасности курения следует расширить спектр связанных заболеваний.

(По данным: *N Engl J Med*, 2015)

Сообщаются данные двух исследований блокирования интерлейкина-1 при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) — VCU-ART и VCU-ART 2. Препарат анакинра (anakinra) вводился в рандомизированном протоколе в течение 14 дней. Конечные точки включали смерть, сердечную смерть, рецидив инфаркта миокарда, инсульт, нестабильную стенокардию, выраженную сердечную недостаточность. Медиана наблюдения составила 28 месяцев. Всего развилось 22 конечных точки у 16 пациентов. Лечение препаратом анакинра показало некоторое отличие в отношении рисков 1,08 по комбинированной конечной точке, однако 0,16 в отношении смерти и сердечной недостаточности. Авторы делают вывод, что в отношении возвратных ишемических событий блокада интерлейкина-1 имеет нейтральный эффект, однако может предотвращать развитие сердечной недостаточности после ИМпST в долгосрочной перспективе.

(По данным: *Am J Cardiol*, 2015)

Итальянские авторы сообщают о положительном эффекте цельнозерновой пищи на целый ряд показателей сердечно-сосудистого здоровья. Vitaglione et al. (2015) включили 80 страдающих ожирением добровольцев (потреблявших мало фруктов и овощей, ведущих малоподвижный образ жизни), в протокол с контролем плацебо. Участники потребляли цельнозерновые крупы (пшеницу) в течение 8 недель. Оказалось, что потребление цельных зёрен вело к четырёхкратному повышению в сыворотке крови дигидроферуловой кислоты и двукратного её повышения в кале и моче. Параллельно этому снизились уровни фактора некроза опухоли (ФНО α) и повысились — интерлейкина-10, в сравнении с плацебо-диетой. Был показан также тренд в сторону повышения уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа. Потребление цельных зёрен также изменило состав флоры кишечника.

(По данным: *Am J Clin Nutr*, 2015)

ВАРИАНТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А.

Цель. Определить характер функциональных сдвигов на уровне микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ) с различной выраженностью микрососудистого сопротивления.

Материал и методы. У здоровых (n=34) и больных АГ 2-3 степени с пониженным (n=79) и высоким (n=30) уровнем микрососудистого сопротивления кожи исследовали МЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. Несмотря на сопоставимый уровень артериального давления (АД) в группах больных АГ, отличия МЦ картины пациентов с высоким сосудистым сопротивлением заключаются в формировании у них венозного застоя в результате интенсификации артериоло-веноулярного шунтирования крови и сниженного венозного оттока. Поскольку приток крови в микрососудистое русло в рассматриваемых группах больных АГ идентичен, констрикция прекапилляров и сброс крови по шунтам сопровождаются существенным снижением нутритивного кровотока. Негативный характер микрогемодициркуляции в данном случае подтверждается большей частотой встречаемости гемодинамических типов с худшим прогнозом и более высоким уровнем микроальбуминурии.

Заключение. Сниженная нутритивная продуктивность МЦ у больных с высоким микрососудистым сопротивлением предполагает более выраженное негативное влияние на органы мишени, что требует более активной гипотензивной терапии с учетом особенностей МЦ сдвигов. Не исключается целесообразность включения в комплексную терапию препаратов с выраженным вазолитическим действием.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-7-12>

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, артериальная гипертензия, микроциркуляция.

Филиал ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАН Тюменский кардиологический центр, Тюмень, Россия.

Васильев А. П.* — д.м.н., главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Стрельцова Н. Н. — н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Секисова М. А. — лаборант-исследователь отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sss@cardio.tmn.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — амплитуда колебания в дыхательном частотном спектре, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, Ам — амплитуда колебаний кровотока в частотном миогенном спектре, Ан — амплитуда колебаний кровотока в частотном нейрогенном спектре, Ас — амплитуда колебаний кровотока в пульсовом частотном спектре, Аэ — амплитуда колебания кровотока в эндотелиальном частотном спектре, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МЦ — микроциркуляция, МС — микрососуды, МТ — миогенный тонус, ПМ — показатель микроциркуляции, ПМmax — максимальный уровень гемоперфузии ткани, РКК — резерв капиллярного кровотока, σ — среднее квадратичное отклонение колебаний перфузии, ГТМ — гемодинамические типы микроциркуляции, МАУ — микроальбуминурия.

Рукопись получена 14.01.2014

Рецензия получена 20.01.2014

Принята к публикации 27.01.2014

SKIN MICROCIRCULATORY ORGANIZATION TYPES IN ARTERIAL HYPERTENSION BY THE DATA OF DOPPLER FLOWMETRY

Vasiliev A. P., Streltsova N. N., Sekisova M. A.

Aim. To assess types of functional shifts at the microcirculatory level (MC) in patients with arterial hypertension (AH) with different level of microvascular resistance.

Material and methods. Healthy (n=34) volunteers and patients with AH 2-3 grade (n=79) and high (n=30) level of microvascular resistance of the skin were assessed for MC with laser doppler flowmetry.

Results. No matter the comparable level of blood pressure (BP) in groups with AH, the differences of MC pattern in patients with high vascular resistance are the same and present with a venous congestion resulting in an intensification of arterial-venular shunting of the blood and decreased venous backflow. As the load of the blood coming into microcirculatory stream in the AH groups investigated is identical, constriction of precapillaries and dumping of blood by shunts is related to significant decrease of nutritive blood flow. Negative character of microhaemocirculation in this case is confirmed by the higher prevalence of worse prognostic types of hemodynamics and higher microalbuminuria level.

Conclusion. Decreased nutritive productivity of MC in patients with high microvascular resistance suggests more prominent negative influence on target organs that requires more active hypotensive therapy with consideration of MC shifts. Also the expediency cannot be disregarded of the inclusion of strong vasolytic agents in complex therapy.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-7-12>

Key words: laser doppler flowmetry, arterial hypertension, microcirculation.

Filial of FSBI Scientific-Research Institute of Cardiology of Siberian department of RAS Tyumen cardiological center, Tyumen, Russia.

Вариабельность клинических проявлений гипертонической болезни, разнообразие вариантов повышения артериального давления (АД) (систолическая, диастолическая, лабильная, рефрактерная к медикаментозной терапии артериальная гипертензия) дает основание говорить о наличии патогенетической

неоднородности системной артериальной гипертензии (АГ). Понятно, что формирование и протекание различных форм АГ не может осуществляться без участия изменений в системе микроциркуляции (МЦ). Значение периферического кровотока в возникновении особенностей повышения АД было

отмечено давно. Так, еще в начале 20 века Фольгард выделял красную и белую разновидности АГ, полагая, что в первом случае повышение АД сопровождается расширением микрососудов (МС), во втором случае — их констрикцией. Причем красная гипертония, так называемый плеторический вариант, ассоциировалась с менее благоприятным прогнозом. Исследования с применением современных методов подтвердили высокую вариабельность МЦ картины при АГ и возможность различных механизмов повышения сосудистого сопротивления [1-3].

Принимая во внимание большую биологическую роль периферического кровотока в жизнедеятельности организма, необходимо признать, что поиски патогенетического своеобразия АГ на микроциркуляторном уровне будут способствовать не только расширению наших представлений о патогенезе и особенностях течения этой распространенной и прогностически весьма серьезной нозологии, но и позволят наметить пути более рациональной медикаментозной терапии. С внедрением в клиническую практику метода лазерной доплеровской флоуметрии, основанного на зондировании ткани монохроматическим лазерным лучом и компьютерной обработке отраженного сигнала, появилась возможность отдельной оценки функциональных процессов в различных сегментах МС русла и анализа механизмов контроля тканевой гемоперфузии. Используя возможности данного метода, мы попытались определить характер функциональных сдвигов на уровне МЦ у больных АГ с различной выраженностью микрососудистого сопротивления, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Представленная работа одобрена этическим комитетом Тюменского кардиологического центра и выполнена в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации. У всех исследуемых пациентов получено письменное информированное согласие.

В исследовании приняли участие 109 больных АГ 2-3 степени мужского и женского пола (средний возраст — $54,8 \pm 2,4$ года) и 34 практически здоровых субъекта (средний возраст — $52,2 \pm 5,8$ года). У больных АГ исследование проводилось после 7-дневной отмены лекарственных препаратов (при необходимости допускался эпизодический прием короткодействующих медикаментов).

МЦ кожи исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на отечественном аппарате “ЛАКК-02” (НПП “ЛАЗМА”). Исследование проводилось в утренние часы в горизонтальном положении пациента. Датчик фиксировался на наружной поверхности левого предплечья на 4 см выше шиловидного отростка. Оценивали следующие

параметры: показатель микроциркуляции (ПМ, пф. ед), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; среднее квадратичное отклонение (σ , флкс, пф. ед.) — средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ, отражающее интенсивность функционирования механизмов контроля МЦ. В ходе окклюзионной пробы оценивали максимальный уровень гемоперфузии ткани (ПМ_{max}, пф.ед) и РКК — резерв капиллярного кровотока (%). Расчет амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществлялся с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. В различных частотных диапазонах оценивали амплитудные показатели, отражающие активные, тонусформирующие механизмы контроля микроциркуляции — выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Амплитуды осцилляций кровотока оценивали по их максимальным значениям (А_{max}). С целью исключения влияния нестандартных условий проведения исследования, кроме абсолютных значений А_{max} осцилляций, оценивали функциональный вклад каждой частотной его составляющей в модуляцию микрокровотока, нормированный по среднему квадратичному отклонению по формуле: $(A_{max}/3\sigma)100\%$. Сумму А_{max} в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах (Аэ+Ан+Ам+Ас) расценивали как мощность механизмов, обеспечивающих приток крови в МС русло (ΣA). Соотношение притока крови к венозному оттоку рассчитывали по формуле: $\Sigma A / A_d$. Все параметры ЛДФ представлены в т.н. перфузионных единицах (пф. ед.). Общую мощность спектра флксмоций определяли как сумму показателей амплитуд ритмических составляющих: $M = A_{\varepsilon}^2 + A_n^2 + A_m^2 + A_d^2 + A_c^2$, а вклад каждого компонента спектра рассчитывали по формуле $A_i/M \cdot 100\%$. Расчетным методом определяли показатель артериоло-веноулярного шунтирования крови (ПШ, ед.) и миогенный тонус (МТ, ед.). Отношение амплитуды пульсовых колебаний (Ас), ассоциирующихся с притоком крови в систему МЦ, к амплитуде миогенных колебаний (Ам), отражающих тонус МС в последнем звене микрокровотока (Ас/Ам), расценивали как параметр микрососудистого сопротивления [4, 5]. У всех пациентов определяли уровень микроальбуминурии (МАУ) методом иммунотурбидиметрии [6].

По уровню периферического микрососудистого сопротивления больные АГ были разделены на 2 группы: 1— пациенты с пониженными значени-

ями Ас/Ам ($0,57 \pm 0,25$ ед; $n=79$) и 2 — с высоким уровнем показателя Ас/Ам ($1,71 \pm 0,86$ ед; $n=30$). Критерием деления больных на группы явился показатель данного отношения у здоровых лиц, составивший $1,04 \pm 0,52$ ед. Полученные результаты исследований обработаны с использованием пакета прикладных программ “Statistica 7.0” for Windows. Для установления распределения показателей применяли критерий Шапиро-Уилка. Все переменные расценивались как непараметрические. Для оценки различий количественных показателей зависимых групп использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни. Для средних величин приведены значения средней арифметической (М) и стандартного отклонения (SD). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы 1, исследуемые группы лиц были сопоставимы по демографическим параметрам, а больные АГ — по гемодинамическим показателям. Анализ параметров микрокровотока (табл. 2) в различных частотных диапазонах, нормированных по их среднеквадратичному отклонению, не обнаружил различия влияния нейрогенной (Ан) и эндотелиальной (Аэ) регуляции во всех исследуемых группах. В то же время у больных 2 группы выявлено снижение амплитуды колебаний кровотока в спектре мио-

Таблица 1
Демографические показатели, гемодинамические параметры и уровень микроальбуминурии в исследуемых группах (М±SD)

Параметры	Здоровые (n=34)	Больные АГ	
		1 группа (n=79)	2 группа (n=30)
Возраст, (лет)	52,2±5,8	54,8±9,6	56,0±7,2
Мужчины/женщины, (%)	68,8/31,2	80,0/20,0	81,0/19,0
САД, (мм рт.ст.)	119,2±8,2	145,5±19,2*	140,7±20,2*
ДАД, (мм рт.ст.)	72,2±4,6	95,2±11,3*	93,1±9,8*
МАУ, (мг/л)	-	10,7±7,4	14,8±8,5*

Примечание: * — достоверность различия показателей между группами больных, # — достоверность различия показателей между здоровыми и больными.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, МАУ — микроальбуминурия, САД — систолическое артериальное давление.

генных модуляций (Ам) на 13,4% ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами 1 группы, что указывает на вазоконстрикцию прекапилляров [4]. Этот факт подтверждается достоверно более высокими значениями показателя МТ (табл. 3) и соответствует принципам группового распределения.

У этой же категории больных отмечено увеличение показателя, отражающего пульсовое кровенаполнение МЦ русла (Ас), составившее $18,0 \pm 12,8\%$ против $14,7 \pm 10,0\%$ в 1 группе, не достигшее, однако, уровня статистической достоверности. Обращает

Таблица 2
Показатели микроциркуляторного кровотока у здоровых и больных АГ (М±SD)

	(Аэ/3σ)·100%	(Ан/3σ)·100%	(Ам/3σ)·100%	(Ад/3σ)·100%	(Ас/3σ)·100%
Здоровые	15,6±6,56	18,3±6,26	15,5±6,73	10,3±7,75	14,7±6,8
Больные АГ 1 группа	15,6±9,83	17,8±10,98	14,9±7,14	8,3±6,29	14,7±10,02
Больные АГ 2 группа	16,3±8,16	17,0±8,2	12,9±7,64*#	18,9±8,25*#	18,0±12,81

Примечание: * — достоверность различия показателей между группами больных, # — достоверность различия показателей между здоровыми и больными.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, (Аэ/3σ)·100%, (Ан/3σ)·100%, (Ам/3σ)·100%, (Ад/3σ)·100%, (Ас/3σ)·100% — амплитуды флаксмоций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного (пульсового) частотных диапазонов, нормированные по среднеквадратичному отклонению.

Таблица 3
Показатели микроциркуляции у здоровых и больных АГ (М±SD)

	ПМ (пф.ед)	σ (ед)	ПМmax (пф.ед)	РКК (%)	МТ (ед)	ПШ (ед)	ΣА (ед)	ΣА/Ад (ед)	Ас/Ам (ед)	σ/Ам (ед)
Здоровые	7,8±2,46	0,38±0,23	13,6±3,91	239,9±56,5	2,4±0,9	1,14±0,41	0,63±0,44	8,3±4,0	1,0±0,5	2,16±1,2
Больные АГ 1 группа	6,3±1,84	0,41±0,27	13,0±4,24	201,5±70,3	2,7±1,67	1,20±0,54	0,79±0,56*	9,0±3,62	0,57±0,24*	2,57±1,3
Больные АГ 2 группа	6,4±2,15	0,38±0,23	15,2±6,8	210,6±54,5	3,2±1,53*#	1,53±0,59*#	0,74±0,57	3,3±1,25*#	1,74±0,86*#	3,00±1,5*

Примечание: * — достоверность различия показателей между группами больных, # — достоверность различия показателей между здоровыми и больными.

Сокращения: Ас/Ам — отношение амплитуды пульсовых колебаний к амплитуде миогенных колебаний, ΣА — сумма значений амплитуд колебаний кровотока, ΣА/Ад — отношение суммы значений амплитуд колебаний кровотока к значению амплитуды в дыхательном диапазоне, МТ — миогенный тонус, ПМ — показатель микроциркуляции, ПМmax — максимальное значение ПМ в условиях развития реактивной постокклюзионной гиперемии, ПШ — показатель шунтирования, РКК — резерв капиллярного кровотока, σ — среднеквадратичное отклонение.

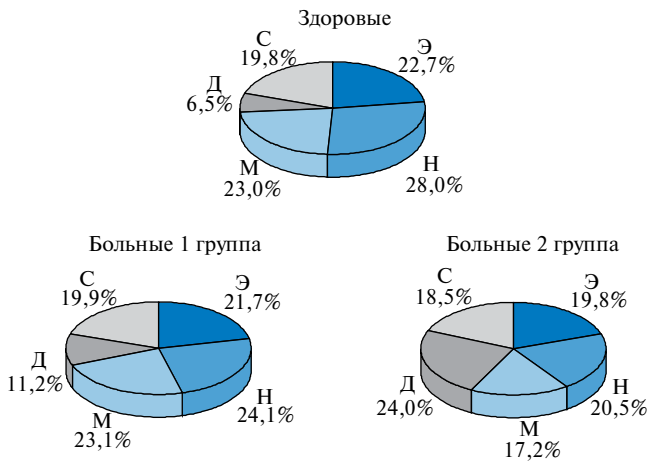


Рис. 1. Вклад различных механизмов контроля МЦ у здоровых и больных АГ 1 и 2 групп.

Сокращения: Э — эндотелиальный, Н — нейрогенный, М — миогенный, Д — дыхательный, С — пульсовой механизмы регуляции кровотока.

внимание высокая амплитуда осцилляций венозного ритма (Ад) у больных 2 группы ($18,9 \pm 8,2\%$ против $8,3 \pm 6,3\%$; $p < 0,001$), свидетельствующая о венозном полнокровии, что было установлено исследованиями прошлых лет [7] и подтверждено в более поздних работах [4].

Более наглядно особенности микрогемодициркуляции у больных АГ с высоким тонусом микрососудов демонстрируют результаты оценки процентного вклада ее каждого звена в суммарную мощность отраженного спектра. Как следует из рисунка 1, на фоне существенного снижения у них вклада в кровоток миогенной составляющей по сравнению с пациентами 1 группы ($17,2\%$ против $23,1\%$), более чем в 2 раза увеличена мощность венозного компонента ($24,0\%$ против $11,2\%$). Полученные результаты дают основание полагать, что в условиях повышенного тонуса метартериол и прекапилляров, оказывающего сопротивление микрокровотоку, часть крови дренируется по артериоло-венулярным шунтам, приводя к посткапиллярному венозному полнокровию. На интенсификацию шунтового кровотока указывают значения ПШ, которые у больных АГ 2 группы на $27,5\%$ превосходят этот показатель в альтернативной группе больных ($1,53 \pm 0,59$ ед против $1,2 \pm 0,54$ ед; $p < 0,01$). Следует отметить также, что параметр, характеризующий общую величину притока крови в МЦ русло (ΣA), в исследуемых группах больных не различался. Это можно расценить как еще один довод к тому, что своеобразие микрогемодициркуляции во 2 группе больных АГ, отличающееся выраженным венозным полнокровием, обусловлено интенсификацией шунтового кровотока в обход капиллярного русла.

Вопреки ожиданиям, прекапиллярная вазоконстрикция не вызвала снижения тканевой гемоперфу-

зии. Как представлено в таблице 3, интегральный показатель микроциркуляции (ПМ) в группах больных АГ был идентичен. На наш взгляд, данное обстоятельство вполне объяснимо. Поскольку уровень тканевой перфузии является произведением скорости эритроцитов на их концентрацию в зондируемом объеме ($ПМ = N_{эр} \cdot V_{ср}$; где $N_{эр}$ — количество эритроцитов, $V_{ср}$ — средняя скорость движения эритроцитов), показатель микроциркуляции отражает объемный кровоток в исследуемом участке (1 мм^3). У больных АГ 2 группы основной вклад в объемный микрокровоток вносят дыхательные волны, ассоциирующиеся с ограничением венозного оттока. В данном случае одинаковые величины тканевого кровенаполнения в рассматриваемых группах больных АГ имеют различное физиологическое значение. Во 2 группе больных тканевая гемоперфузия в значительной мере обусловлена венозным застоем, вызванным увеличением экстракапиллярного кровотока, что делает ее менее продуктивной. Подтверждением сказанному является выраженная тенденция у них к росту отношения σ/A_m ($+16\%$) по сравнению с пациентами 1 группы и достоверное различие со здоровыми ($+38,8\%$; $p = 0,019$) (табл. 3). По данным А. И. Крупаткина с соавт. [5] данный показатель тесно коррелирует с числом функциональных капилляров. Ограничение капиллярно-тканевой диффузии, по-видимому, может сказаться на клеточном метаболизме, что, в свою очередь, способствует более выраженному поражению органов-мишеней. Достоверно более высокий уровень микроальбуминурии у больных 2 группы (табл. 1) в определенной мере подтверждает сказанное.

С современных позиций, нашедших отражение в работах последних десятилетий, известно, что миогенный тонус, увеличением которого характеризуется 2 группа больных АГ, может быть обусловлен колебаниями концентрации трансмембранных потоков ионов кальция в гладкомышечных волокнах, а также выраженностью ремоделирования микрососудов с гипертрофией их стенки и уменьшением внутрисосудистого просвета [8]. Результаты окклюзионной пробы (РКК) показали у больных АГ обеих групп аналогичный объем микрососудистого резерва ($201,5 \pm 70,3\%$ и $210,6 \pm 54,5\%$). Этот факт свидетельствует о сохранной способности микрососудов к дилатации у больных 2 группы, т.е. преимущественно функциональном характере увеличения сосудистого сопротивления.

Анализ гемодинамических типов МЦ (ГТМ), оценка которых проводилась по методике [8], продемонстрировал низкую частоту встречаемости у пациентов 2 группы наиболее сбалансированного нормоциркуляторного ГТМ ($13,8\%$ против $46,4\%$ у здоровых и $17,1\%$ у больных 1 группы). Вместе с тем, гиперемический и, особенно, спастический вари-

анты микрогемодиализации, ассоциирующиеся с менее благоприятным прогнозом АГ [9], наблюдались у этой категории больных значительно чаще (41,4% и 34,5% против 27,9% и 19,8% в 1 группе пациентов, соответственно), превышая также эти значения у здоровых лиц (рис. 2).

Фундаментальные физиологические исследования [10, 11] свидетельствуют о том, что все внутрисосудистое сопротивление на 70-80% формируется на микроциркуляторном уровне, причем максимальный вклад в этот процесс вносят микрососуды с диаметром <40 мкм (метартериолы, прекапиллярные сфинктеры) [10, 11]. В то же время результаты наших исследований и данные других авторов [1, 3] демонстрируют у части больных АГ нормальный и даже пониженный тонус прекапилляров (Ам). Этот, на первый взгляд, парадоксальный факт указывает на то, что метод ЛДФ кожи не дает истинного представления о механизмах формирования общего периферического сосудистого сопротивления. Вероятно, это обстоятельство связано с органоспецифическими особенностями кожного кровотока, органа, принимающего весьма скромное участие в возникновении и поддержании повышенного сосудистого сопротивления при гипертонической болезни. Как известно, ведущая роль в этом процессе принадлежит микрососудам органов брюшной полости [11]. Тем не менее, принимая во внимание тот факт, что кожа выполняет важную биологическую функцию по обеспечению гемостаза организма [12, 13], есть все основания полагать, что дермальный кровоток отражает основные принципы функциональной организации МЦ организма в целом.

Заключение

Таким образом, при сопоставимом уровне АД у больных гипертонической болезнью возможны различные варианты МЦ сдвигов. Выделенная в настоящем исследовании с использованием метода ЛДФ разновидность периферической гемодиализации характеризуется нарушением венозного оттока на фоне повышенного тонуса прекапилляров и интенсификации артериоло-веноулярного шунтирования. Вероятно, именно этот вариант микроциркуляции в своей выраженной степени может создавать картинку т.н. “красной гипертонии” по Фольгарду. Только тогда придется, признать, что в основе ее лежит не дилатация артериол, а их констрикция с развитием венозного полнокровия.

На рисунке 3 представлены результаты индивидуального анализа ЛДФ-граммы больных АГ 1 группы (А) и 2 группы (Б) с одинаковым уровнем АД. В первом случае (А) доминирующая роль в обеспечении тканевой гемодиализации принадлежит миогенному фактору (Ам), свидетельствуя о дилатации прекапиллярных сфинктеров и активном нутритив-

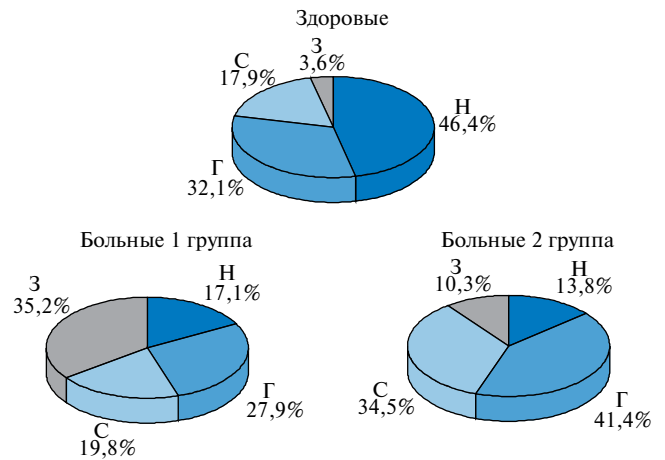


Рис. 2. Частота встречаемости гемодинамических типов МЦ у здоровых и больных АГ 1 и 2 групп.

Сокращения: Н — нормоциркуляторный, Г — гиперемический, С — спастический, З — застойный гемодинамические типы.

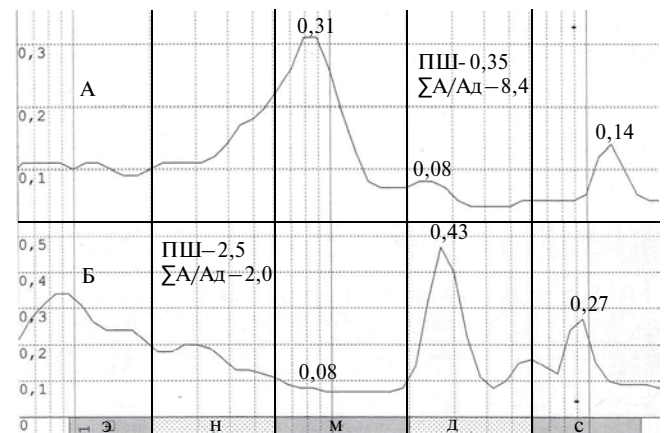


Рис. 3. Примеры ЛДФ-грамм больных АГ 1 и 2 групп (вейвлет-преобразование). А — больной К., 54 г. АД 155/105 мм рт.ст. Б — больной С., 52 г. АД 150/100 мм рт.ст.

Сокращения: Цифрами обозначены значения амплитуд колебаний кровотока (перф. ед.) в различных частотных диапазонах: Э — эндотелиальный, Н — нейрогенный, М — миогенный, Д — дыхательный, С — пульсовый. ПШ — показатель шунтирования, ΣА/АД — сумма значений амплитуд колебаний кровотока в различных частотных диапазонах на значение амплитуды в дыхательном диапазоне.

ном кровотоке. При этом параметры отношения ΣА/АД (8,4 ед) указывают на достаточный венозный отток, сочетающийся с весьма низким показателем артериоло-веноулярного шунтирования крови (ПШ=0,35). У представителя 2 группы больных АГ (Б) ЛДФ-грамма демонстрирует максимальное значение амплитуд колебаний кровотока в диапазоне респираторного спектра (АД) на фоне низких показателей миогенных модуляций (Ам). Данное сочетание функциональных микрососудистых параметров следует рассматривать как констрикцию прекапилляров с ограничением нутритивного кровотока и венозным полнокровием в результате интенсифи-

кации шунтового кровотока ($\text{ПШ}=2,5$ ед) и ограничением венозного оттока ($\Sigma\text{А}/\text{Ад}=2,0$ ед).

Принимая во внимание меньшую нутритивную продуктивность МЦ у больных АГ 2 группы, следует ожидать у них более выраженное негативное влияние на органы-мишени. Это диктует необходимость адекватной гипотензивной терапии с учетом функциональных особенностей МЦ картины. Поскольку современные представители всех фармакологических

групп гипотензивных препаратов имеют равнозначный гипотензивный эффект, можно полагать, что в ряде случаев функциональные особенности периферического кровотока являются определяющими в выборе лекарственных препаратов и их комбинаций. Не исключается, что у больных АГ с явлениями венозного застоя терапия должна включать препараты с отчетливым вазолитическим действием. Однако этот тезис нуждается в проверке.

Литература

1. Vasil'ev AP, Strel'cova NN, Sekisova MA, et al. Variability of the response of microvascular flow to medicamentous vasodilation in patients with arterial hypertension. *Clinical medicine* 2012; 12: 37-42. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Вариабельность реакции микрососудистого русла у больных артериальной гипертензией на медикаментозную вазодилатацию. *Клиническая медицина* 2012; 12: 37-42).
2. Vasil'ev AP, Strel'cova NN, Zyкова EL. Peripheral haemodynamics in patients with arterial hypertension combined with diabetes assessed by different Laser Doppler flowmetry. *Laser Medicine* 2013; 17(1): 18-23. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Зыкова Е.Л. Особенности периферической гемодинамики у больных артериальной гипертензией и ее сочетанием с сахарным диабетом при различных типах ДЛФ-грамм. *Лазерная медицина* 2013; 17(1): 18-23).
3. Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Regional Haemodynamics and Microcirculation* 2010, 9(1):49-60. Russian (Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2010, 9(1):49-60).
4. Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Ed.: Krupatkin AI, Sidorov VV. M.: "Meditsina"; 2005. Russian (Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. (ред.). М.: "Медицина"; 2005).
5. Krupatkin AI, Sidorov VV, Fedorovich AA, et al. Dynamic oscillatory circuit of regulation of capillary hemodynamics. *Regional Haemodynamics and Microcirculation* 2006; 3: 37-42. Russian (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Федорович А.А. и др. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2006; 3: 37-42).
6. Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, et al. Laser Doppler flowmetry in diagnostics and correction of microcirculation (guidance manual for physicians). Russian (Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови (методическое пособие для врачей). М.; 2012).
7. Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics* 1999; 40(1): 31-5.
8. Microcirculation in cardiology. Ed.: Makolkin VI. M.: "Vizart" 2004. Russian (Микроциркуляция в кардиологии. Маколкин В.И. (ред.). М.: "Визарт" 2004).
9. Vasil'ev AP, Strel'cova NN, Sekisova MA, et al. Functional features and clinical and prognostic significance of different haemodynamic types of microcirculation in patients with arterial hypertension. *Urals medical journal* 2008; 9: 90-95. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Функциональные особенности и клинико-прогностическое значение различных гемодинамических типов микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. *Уральский медицинский журнал* 2008; 9: 90-95).
10. Zweifach BW. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. I. Analysis of pressure distribution in the terminal vascular bed in cat mesentery. *B.W. Zweifach. Circ. Res.* 1974; 34: 843-57.
11. Folkov B, Nil Je. Blood flow. M.: Medicina; 1976. Russian (Фолков Б., Нил Э. Кровообращение/ пер. с англ. М.: Медицина; 1976).
12. Borovik TJe, Makarova SG, Darchija SN, et al. The skin as an immune organ. *Pediatrics* 2010; 2: 132-6. Russian (Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н. и др. Кожа как орган иммунной системы. *Педиатрия* 2010, 2: 132-6).
13. Wilkinson JD. *Dermatology in focus*. Churchill Livingstone; 2005.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У АТЛЕТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Фомина Н. В.¹, Ронжина О. А.², Смакотина С. А.¹

Цель. Оценить особенности ремоделирования миокарда у спортсменов-тяжелоатлетов в зависимости от факта наличия артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование включено 80 тяжелоатлетов в возрасте 21,0 (18,5-25,0) год. В группу атлетов с АГ вошло 42 (52,5%) мужчины, в группу без АГ — 38 (47,5%). Обследование включало офисное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ).

Результаты. В группе спортсменов с АГ индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), размеры левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) были достоверно больше, чем в группе с нормальным АД. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (ИММЛЖ >115 г/м²) определялась у 8 (19,0%) атлетов с АГ и у 5 (13,1%) — без АГ. По данным корреляционного и регрессионного анализа было выявлено, что толщина стенок левого желудочка, ИММЛЖ, размер ЛП тесно связаны со средними значениями САД и ДАД в течение суток, включая дневные и ночные показатели и значение пульсового давления. У тяжелоатлетов с АГ получена статистически значимая положительная связь между размером ЛП и пульсовым давлением ($r=0,47$; $p=0,0001$). Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) определялась у 12 (15%) атлетов, все они имели АГ. Среди спортсменов с признаками диастолической дисфункции нормальная геометрия ЛЖ была выявлена у 5 (41,6%) человек, концентрическое ремоделирование — у 1 (8,3%) атлета, концентрическая гипертрофия — у 3 (25%) и эксцентрическая гипертрофия миокарда — у 3 (25%) тяжелоатлетов.

Заключение. Патологические формы ремоделирования ЛЖ (концентрическая и эксцентрическая гипертрофия) достоверно чаще выявляются у спортсменов с АГ. АГ определяет появление диастолической дисфункции левого желудочка у тяжелоатлетов. У спортсменов без АГ отсутствует нарушение диастолической функции вне зависимости от наличия ГЛЖ.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 13–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-13-17>

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, тяжелая атлетика.

¹ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово;

²ГБУЗ КО Кемеровский центр лечебной физкультуры и спортивной медицины, Кемерово, Россия.

Фомина Н. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Ронжина О. А. — врач функциональной диагностики, кардиолог, Смакотина С. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natafomin11@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТЛЖ — индекс относительной толщины левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СМАД — суточное мониторирование АД, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.04.2014

Рецензия получена 11.04.2014

Принята к публикации 18.04.2014

SPECIAL PROPERTIES OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM REMODELING IN ATHLETES WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Fomina N. V.¹, Ronzhina O. A.², Smakotina S. A.¹

Aim. To assess the specifics of myocardium remodeling in sportsmen-weightlifters according to presence of arterial hypertension (AH).

Material and methods. Totally 80 sportsmen-weightlifters were included at the age of 21,0 (18,5-25,0) years. Group of AH consisted of 42 (52,5%) men, and the group without AH — 38 (47,5%). Investigation consisted in office BP measurement, ambulatory BP monitoring (ABPM), echocardiography (EchoCG).

Results. In the group with AH index of left ventricle myocardial mass (ILVMM), left atrium sizes (LA), end-diastolic size (EDS), thickness of interventricle septum (IVS) and posterior wall of the left ventricle (PWL) were significantly higher than in the group with normal BP. Left ventricle hypertrophy (LVH) (ILVMM >115 g/m²) was found in 8 (19,0%) of athletes with AH and in 5 (13,1%) — without AH. By the results of regression and correlational analysis it was found that thickness of the left ventricle wall, ILVMM, LA size are closely related to mean values of SBP and DBP during the 24-hour period, including daytime and nocturnal values and pulse wave value. In weightlifters with AH we found statistically significant positive link of LA size and pulse pressure ($r=0,47$; $p=0,0001$). Diastolic dysfunction of the left ventricle

(DDL) was found in 12 (15%) of athletes, all of them had AH. Among sportsmen with the signs of DDLV normal geometrical properties of LV were found in 5 (41,6%), concentric remodeling in 1 (8,3%), concentric hypertrophy in 3 (25%) and eccentric hypertrophy in 3 (25%) of weightlifters.

Conclusion. Pathological types of LV remodeling (concentric and eccentric hypertrophy) are significantly more prevalent in sportsmen with AH. AH predefines development of DDLV in weightlifters. In sportsmen without AH there is no diastolic dysfunction either with or without LVH.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 13–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-13-17>

Key words: myocardial remodeling, arterial hypertension, heavylifting.

¹SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo; ²SBHI CO Kemerovo Center of Exercise Treatment and Sport Medicine, Kemerovo, Russia.

Различают кратковременные и долговременные изменения системы кровообращения у спортсменов. При статических нагрузках (тяжелая атлетика, бодибилдинг) на начальном этапе наблюдается

небольшое увеличение потребления кислорода, сердечного выброса, резко повышается систолическое (до 225 мм рт.ст.) и диастолическое АД (до 100 мм рт.ст.), практически не меняются параметры общего перифе-

рического сопротивления и умеренно повышается ЧСС [1]. Адаптационные изменения формируются только при систематических тренировках в течение не менее одного года.

Интенсивные физические нагрузки статического характера могут приводить к умеренной гипертрофии миокарда ЛЖ, небольшой тоногенной дилатации полостей сердца при сохраненной систолической и диастолической функции ЛЖ [2, 3]. При сравнении двух групп сопоставимого возраста: профессиональных спортсменов с физиологической ГЛЖ и пациентов с ГЛЖ на фоне АГ, не занимающихся спортом, нарушение диастолической функции ЛЖ определялось только в группе с АГ [4].

Можно предположить, что АГ при продолжающихся спортивных тренировках будет способствовать развитию или прогрессированию уже существующих структурных изменений миокарда и приводить к нарушению функции. Таким образом, интересным представляется определить не только влияние силовых нагрузок на ремоделирование миокарда, но и вклад АГ в формирование структурных изменений сердца при продолжающихся статических нагрузках.

Материал и методы

В исследовании участвовали 80 спортсменов-тяжелотлетов мужского пола высокого спортивного уровня, наблюдающиеся в Кемеровском Центре лечебной физкультуры и спортивной медицины, имеющие спортивный стаж более 2-х лет. При первичном осмотре обследуемых учитывались следующие показатели: стаж занятий тяжелой атлетикой, количество и время тренировок, возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), АД в покое (3-х кратное измерение). Обследованы спортсмены в возрасте от 18 до 30 лет, в среднем 21,0 (18,5-25,0) год. У всех тяжелоатлетов на этапе отбора в спортивные школы по данным врачебного осмотра, ЭКГ, ЭхоКГ была исключена клинически значимая патология сердца и сосудов.

Все спортсмены имели сопоставимый уровень физической нагрузки. Занятия тяжелой атлетикой занимали около 2,5 часов в день, 3-4 раза в неделю.

Протокол исследовательской работы был одобрен этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

СМАД выполнялось спустя трое суток после интенсивных тренировок с использованием амбулаторного портативного регистратора АД (BPLab МнСДП-2, ООО "Петр Телегин", Россия). Анализ данных проводили, если число успешных измерений составляло более 70% от всех измерений за сутки. Программирование прибора и расшифровку полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных компьютерных программ. Нормальным уровнем для среднесу-

точного систолического артериального давления (САД) и диастолического (ДАД) считали ≤ 130 и 80 мм рт.ст., среднедневного — ≤ 135 и 85 мм рт.ст., средненочного — ≤ 120 и 70 мм рт.ст. Диагноз АГ выставлялся согласно рекомендациям ВНОК 2010 года.

Эхокардиография осуществлялась на аппарате "ACUSON X-300" (SIEMENS, Германия) трансторакальным доступом в стандартных позициях в М-модальном, двухмерном, доплеровском и тканевом импульсно-волновом доплеровском режимах. Определялись размеры сердца, состояние клапанного аппарата сердца, диастолическая и систолическая функции левого желудочка.

В спортивной кардиологии гипертрофия миокарда определяется при толщине стенок ЛЖ $\geq 1,2$ см. Более точный метод основан на вычислении массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [5].

ИММЛЖ определялся как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела, а ИОТЛЖ — как соотношение суммы ТМЖП и ТЗСЛЖ к КДР. Согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества, верхняя граница нормы ИММЛЖ у мужчин составляет 115 г/м^2 [6]. По данным параметрам определялся тип ремоделирования ЛЖ. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ определялась при увеличении ИММЛЖ более 115 г/м^2 и ИОТМЛЖ — более 0,42. Нормальное значение ИОМЛЖ и увеличение ИММЛЖ более 115 г/м^2 расценивалось как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; нормальное значение ИММЛЖ и увеличение ИОТЛЖ более 0,42 — как концентрическое ремоделирование.

Оценка диастолической функции левого желудочка проводилась согласно рекомендациям, разработанным Американским обществом по эхокардиографии [6].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Показатели представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей, Me (Lq; Uq). Достоверность различий была оценена по критерию Вилкоксона, Манна-Уитни, Хи-квадрат. Анализ связи между двумя признаками проводился методом Спирмена. Для оценки зависимости одной переменной от нескольких других переменных применялся множественный регрессионный анализ. За критический уровень статистической значимости принимался 0,05.

Результаты

У 28 (35%) из 80-ти спортсменов, включенных в исследование, регистрировалось повышение офисного систолического АД (САД), у 17 (21,2%) — повышение диастолического АД (ДАД), уровень АД не превышал 1-ю степень АГ (159/99 мм рт.ст.).

По данным СМАД, у 28 спортсменов с повышенными значениями клинического АД, АГ подтвердилась

Таблица 1

Показатели эхокардиографии у спортсменов с АГ и без АГ, Ме (Lq; Uq)

Показатель	Спортсмены с АГ (n=42)	Спортсмены без АГ (n=38)	p
Возраст, лет	21,5 (19,0-25,0)	20,0 (18,0-23,0)	0,07
Спортивный стаж, лет	5,0 (3,0-8,0)	5,0 (4,0-8,0)	0,70
Курение, n (%)	6 (14,0)	5 (13,0)	
КСР, см	3,2 (2,8-3,5)	3,0 (2,8-3,3)	0,11
КДР, см	5,2 (5,0-5,4)	5,1 (4,9-5,2)	0,03
Аорта, см	3,2 (3,0-3,5)	3,2 (3,0-3,3)	0,28
ИММЛЖ, г/м ²	101,2 (92,3-111,0)	93,2 (83,5-99,9)	0,007
ОТСЛЖ	0,40 (0,38-0,44)	0,38 (0,35-0,43)	0,079
ЛП, см	3,7 (3,5-4,0)	3,4 (3,2-3,6)	<0,001
ТМЖП, см	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,003
ТЗСЛЖ, см	1,0 (1,0-1,1)	0,9 (0,9-1,0)	<0,001
ФВ, %	69 (63-72)	70 (67-75)	0,09

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТЛЖ — индекс относительной толщины левого желудочка, ЛП — левое предсердие, КСР — конечно-систолический размер левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

по результатам СМАД — у 23 (82,2%) и у 5 (17,8%) атлетов выявлена изолированная клиническая АГ (гипертония белого халата). У 19 (36,5%) тяжелоатлетов с нормальными значениями клинического АД, по данным СМАД, была диагностирована изолированная амбулаторная АГ (скрытая гипертония). Таким образом, у 42 спортсменов (52,5%), по результатам СМАД, была диагностирована АГ. Стойкая систолическая АГ (САГ) с превышением индекса времени (ИВ) более 50% выявлена у 20 (25%) спортсменов; лабильная АГ — у 22 (27,5%) атлетов. Полученные результаты подтверждают данные других авторов о том, что у спортсменов силовых видов спорта чаще, чем в популяции, встречается стойкая АГ [7].

На следующем этапе были сформированы две группы: спортсмены с АГ (n=42) и спортсмены без АГ (n=38). Группы оказались сопоставимыми по возрасту и стажу занятий тяжелой атлетикой, курению (табл. 1). Повышенный индекс массы тела (ИМТ) имели 38 (90,4%) спортсменов-гипертоников, тогда как в группе с нормальным АД избыточная масса тела диагностирована у 28 (73,8%) человек (p=0,04). Значение ИМТ в группе с АГ составило 30,5 (27,0-33,0) кг/м², в группе Б — 27,0 (25,0-30,0) кг/м², различия достоверны (p=0,0001). Высокий процент спортсменов с повышенным ИМТ обусловлен особенностями тренировочного процесса, направленного на увеличение мышечной массы.

В группе атлетов с признаками АГ была получена положительная, средней силы взаимосвязь показателя САД-день и стажа занятий тяжелой атлетикой (r=0,38, p=0,01). Для ДАД корреляционных связей со спортивным стажем не установлено.

При сравнении частоты встречаемости гипертрофии стенок миокарда ЛЖ в группах спортсменов с АГ и без АГ были получены различия. Так утолщение стенок МЖП (≥1,2 см) выявлено у 20 (47,6%) атлетов-гиперто-

ников, против — у 7 (18,4%) нормотоников, p=0,007; утолщение ЗСЛЖ (≥1,2 см) у 10 (23,8%) спортсменов с АГ и у 2 (5,2%) группы без АГ, p=0,019. Повышенный ИММЛЖ был диагностирован у 8 (19,0%) атлетов с АГ и у 5 (13,1%) атлетов без АГ, p=0,46. В группе спортсменов с АГ ИММЛЖ, размеры ЛП, КДР, толщина МЖП, ЗСЛЖ оказались статистически значимо выше, чем в группе с нормальным АД (табл. 1).

Патологические варианты гипертрофии (концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия) достоверно чаще определялась в группе атлетов с АГ (табл. 2). Стаж занятий тяжелой атлетикой в подгруппе с нормальной геометрией ЛЖ составил 6 (5-10) лет, а в подгруппе с концентрической гипертрофией — 12,5 (10-19 лет) лет, причем показатели различались с высокой степенью достоверности (p<0,0001).

В группе спортсменов с АГ была получена статистически значимая корреляционная связь средней силы между значениями толщины стенок ЛЖ, размерами ЛП, ИММЛЖ и усредненными значениями САД (САД сут. и МЖП r=0,36, p=0,018; САД сут. и ЛП r=0,48, p=0,0001; САД сут. и ИММЛЖ r=0,30, p=0,03) и ДАД (ДАД сут. и МЖП r=0,42, p=0,005; ДАД сут. и ЛП r=0,41, p=0,006; ДАД сут. и ИММЛЖ r=0,32, p=0,003), установлена положительная, средней силы корреляционная связь между значениями пульсового давления и размером ЛП (r=0,47, p=0,0001). В группе спортсменов без АГ корреляционных связей между вышеперечисленными показателями не было получено (пульсовое давление и ЛП r=0,11, p=0,5; САД сут. и ИММЛЖ r=0,09, p=0,05).

По данным регрессионного анализа с включением всех показателей СМАД, стажа занятий тяжелой атлетикой, ИММЛЖ оказался наиболее связан со среднесуточным САД и пульсовым АД. Получено уравнение регрессии (пошаговое с исключением): $Y = 36,665 + 0,755 \times X_1 + 0,605 \times X_2$, где Y — ИММЛЖ, X_1 — САД сут.,

Таблица 2

Частота встречаемости разных вариантов ремоделирования ЛЖ в группах спортсменов с АГ и без АГ

Тип геометрии левого желудочка	Спортсмены с АГ (n=42)	Спортсмены без АГ (n=38)	p
Нормальная геометрия, n (%)	19 (45,2%)	30 (78,9%)	0,02
Концентрическое ремоделирование, n (%)	5 (11,9%)	9 (23,6%)	0,16
Концентрическая гипертрофия, n (%)	8 (19%)	2 (5,2%)	0,03
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	6 (14,2%)	1 (2,6%)	0,02

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек

Таблица 3

Показатели диастолической функции ЛЖ в подгруппах спортсменов с повышенным и нормальным АД, Me (Lq; Uq).

Показатель	Группа А (с АГ) (n=42)	Группа Б (без АГ) (n=38)	p
ЛП/ППТ, мл/м ²	31,0 (28,5-34,0)	31,0 (29,0-34,0)	0,91
Lateral E', см/сек	11,0 (9,0-15,0)	16,0 (15,0-17,0)	0,0001
Septal E', см/сек	9,0 (7,0-12,0)	13,0 (10,0-14,0)	0,0001
E/E'	7,6 (7,0-9,6)	7,0 (6,6-7,1)	0,0001
Val ΔE/A	0,4 (0,3-0,58)	0,34 (0,3-0,4)	0,001
E/A	1,5 (0,8-1,7)	1,5 (1,3-1,6)	0,025
DT, мс	210 (183-222)	205,5 (199-222)	0,83
IVRT, мс	73 (62-84)	72 (71-78)	0,007

X_2 — пульсовое АД (коэффициент регрессии (R) уравнения — 0,53, коэффициент детерминации (R^2) — 0,28).

Нарушения диастолической функции ЛЖ выявлены у 12 (15%) спортсменов: у 11 (13,7%) атлетов по типу нарушения релаксации (ДДЛЖ I типа), у 1 (1,25%) — признаки псевдонормального кровотока (ДДЛЖ II типа). По данным настоящего исследования, нарушение функции диастолы определялось только у спортсменов-гипертоников, при этом диагностически информативными оказались показатели тканевого импульсно-волнового доплера (табл. 3).

Анализ корреляционных связей показателей диастолической функции ЛЖ и показателей СМАД у спортсменов выявил достаточно сильную отрицательную корреляцию между среднесуточным, среднедневным значением САД и скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана как с латеральной, так и с медиальной стороны. Установлено, что снижение показателя E/A ассоциируется с повышением САД сут ($r=-0,460$, $p=0,0001$) и САД день ($r=-0,48$, $p=0,0001$), ИВ САД день ($r=-0,43$, $p=0,0001$).

Из 12-ти атлетов с ДДЛЖ только у 5 (41,6%) определялась ГЛЖ.

Среди спортсменов с признаками диастолической дисфункции нормальная геометрия ЛЖ была выявлена у 5 (41,6%) человек, концентрическое ремоделирование — у 1 (8,3%) атлета, концентрическая гипертрофия — у 3 (25%) и эксцентрическая гипертрофия миокарда — у 3 (25%) тяжелоатлетов.

По данным регрессионного анализа, такие важные показатели диастолической функции ЛЖ, как скорость Lateral E' и Septal E', а также E/E' оказались чувствительными к значению ИВ САД день. Уравнение регрессии (пошаговое с исключением): $Y=26,474-0,086 \cdot X_1-$

$2,678 \cdot X_2$, где Y — Lateral E', X_1 — ИВ САД день, X_2 — ЛП, коэффициент регрессии (R) уравнения — 0,663, коэффициент детерминации (R^2) — 0,439.

Обсуждение

В систематическом обзоре (2013), в который были включены проспективные исследования с участием элитных молодых спортсменов мужского пола и мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни [8], приводятся сравнительные данные параметров сердца последних. По данным настоящего обзора, все параметры левого желудочка были выше в группе спортсменов. Конечный диастолический диаметр, объем, размер правого желудочка был больше в группе атлетов, тренирующихся на выносливость, нежели в группе со статическими нагрузками (тяжелая атлетика, бодибилдинг). Анализируя данные ЭхоКГ, В.М. Pluim отмечал преобладание толщины МЖП у спортсменов, тренирующих качество силы (статические нагрузки), по сравнению со спортсменами, тренирующими выносливость (легкая атлетика, лыжные гонки и т.д.) — 11,8 мм и 10,5 мм, соответственно [9]. Известно, что ГЛЖ, сформированная на фоне спортивных тренировок, сопровождается адекватным коронарным кровотоком, что позволяет миокарду нормально функционировать при значительных физических усилиях. По данным последних исследований работ, было установлено, что компенсация гиперфункции сердца спортсмена может происходить и без гипертрофии миокарда, за счет других механизмов [10].

С учетом того, что ГЛЖ в общей популяции встречается в 10 раз реже, чем среди спортсменов, у спортсменов только в 1% случаев толщина стенок превышает 1,3 см и только у 30% достигает 1,2 см (для муж-

чин) [10]. Гипертрофия миокарда, развивающаяся в результате постоянных тренировок, может быть зависима от генетических различий, детерминирующих реакции АД на тренировки [3]. Таким образом, важно определить насколько часто в подгруппе атлетов с признаками ГЛЖ встречается АГ.

Известно, что в развитии гипертрофии миокарда участвуют РААС, эндокринная система, предсердный натрий-уретический пептид, эндотелин, факторы роста. Доказано, что на фоне АГ формируются различные варианты патологического ремоделирования левого желудочка, что может сопровождаться нарушением процессов расслабления миокарда ЛЖ. В настоящем исследовании не представлялось возможным оценить стаж АГ, т.к. спортсмены крайне редко проводили мониторинг АД до включения в исследование.

Нами были получены данные о том, что силовые нагрузки и АГ способствуют развитию ГЛЖ. Степень повышения среднесуточного систолического АД и пульсового АД в большей степени, чем стаж силовых нагрузок, определяет развитие ГЛЖ.

Показана тесная взаимосвязь размера ЛП и показателей среднесуточного САД, а также клинического САД [11]. Хотя небольшая дилатация полости левого предсердия свойственна и “спортивному сердцу”. По результатам настоящего исследования, размеры ЛП были больше в группе спортсменов с АГ. Корреляционные связи между ЛП и показателями среднесуточного, среднесуточного и ночного САД оказались сильнее в группе гипертоников, что позволяет сделать вывод о том, что АГ вносит дополнительный вклад в процессы ремоделирования сердца у атлетов.

АГ является наиболее частой причиной развития диастолической дисфункции, нарушение релаксации встречается у 69-79% пациентов с гипертонической болезнью II стадии, при I стадии заболевания изменения трансмитрального кровотока определяются от минимальных

до выраженных [12]. Обычно появление диастолической дисфункции связывают с формированием гипертрофии стенок ЛЖ, хотя некоторые авторы показали, что ДДЛЖ у гипертоников может быть и без гипертрофии [12].

Особенностью показателей трансмитрального кровотока, по данным доплерографии, у части спортсменов является увеличение скорости и снижение времени раннего диастолического наполнения, что создает ложное представление о псевдонормальном типе ДДЛЖ, поэтому обязательно исследование кровотока в легочных венах и использование тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана [13].

Рядом авторов была продемонстрирована тесная корреляция между процессами наполнения ЛЖ и ИММЛЖ, при этом концентрический тип гипертрофии ЛЖ ассоциирован с более выраженным нарушением функции диастолы [12]. С учетом того, что в настоящем исследовании нарушений ДДЛЖ не было выявлено в группе атлетов-нормотоников, среди которых были лица с ГЛЖ, развитие нарушения процессов релаксации ЛЖ в группе гипертоников наиболее вероятно связаны именно с АГ, что и было подтверждено данными регрессионного анализа.

Заключение

Несмотря на одинаковые условия и стаж силовых нагрузок, в настоящем исследовании было установлено, что у молодых атлетов, тренирующих качество силы, утолщение стенок миокарда ЛЖ встречается у каждого третьего, при этом почти в 3 раза чаще у лиц с признаками АГ. Патологические формы ремоделирования ЛЖ (концентрическая и эксцентрическая гипертрофия) достоверно чаще выявляются у спортсменов с АГ. У спортсменов с ГЛЖ, но без АГ отсутствует нарушение диастолической функции ЛЖ. АГ определяет появление диастолической дисфункции левого желудочка у спортсменов-гипертоников.

Литература

- Smolenskij AV, Mihajlova AV, Borisova JuA. Characteristics of physiological remodeling of athletic heart. Exercise therapy and sports medicine 2012; 6 (102): 9-14. Russian (А.В. Смоленский, А.В. Михайлова, Ю.А. Борисова. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2012; 6 (102): 9-14).
- Yilmaz DC, Buyukakilli B, Gurgul S, et al. Adaptation of heart to training: a comparative study using echocardiography and impedance cardiography in male and female athletes. Indian J Med 2013; 137 (6): 1111-20.
- Burjakina TA. Anatomical, functional and genetic characteristics of myocardial hypertrophy of athletes. Cardiology 2011; 2: 72-8. Russian (Т.А. Бурякина. Анатомические, функциональные и генетические особенности гипертрофии миокарда спортсменов. Кардиология 2011; 2: 72-8).
- Galanti G, Toncelli L, Del Furia F, et al. Tissue Doppler Imaging can be useful to distinguish pathological from physiological left ventricular hypertrophy: a study in master athletes and mild hypertensive subjects. Cardiovasc Ultrasound 2009; 7: 48.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc. Echocardiogr. 2005; 18: 1440-63.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc. Echocardiogr. 2009; 22: 107-33.
- Fagard RH. Athletes with systemic hypertension. Cardiol. Clin. 2007; 25 (3): 441-8.
- Utomi V, Oxborough D, Whyte GP, et al. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athletes heart. Heart 2013; 99 (23): 1727-33.
- Pluim B, Zwiderman A, Van der Laarse A, et al. Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function. The Athletes Heart. Circulation 2000; 101: 336-44.
- Moro AS, Okoshi MP, Padovani CR, et al. Doppler echocardiography in athletes from different sports. Med Sci Monit. 2013; 19: 187-93.
- Chevalier L. Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering “hypertrophic cardiomyopathy”. Eur. J. Cardiovasc. 2009; 3: 23-8.
- Kotovskaja RJu, Kobzev AF, Safarova JuV. The relationship of left ventricular myocardial mass with clinical, outpatient and central blood pressure in young men. Arterial hypertension 2010; 2: 150-5. Russian (Р.Ю. Котовская, А.Ф. Кобзев, Ю.В. Сафарова и др. Взаимосвязь массы миокарда левого желудочка с показателями клинического, амбулаторного и центрального артериального давления у молодых мужчин. Артериальная гипертензия 2010; 2: 150-5).
- Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. Int J Hypertens. 2011; 2011: 495349.
- Burjakina TA, Zatejshnikov DA. Clinical and diagnostic features of cardiac examination of athletes. Difficult case 2011; 2 (3): 32-41. Russian (Т.А. Бурякина, Д.А. Затеишников. Клинико-диагностические особенности кардиологического обследования спортсменов. Трудный пациент 2011; 2 (3): 32-41).

АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ И СОСУДИСТЫЙ КОНТРОЛЬ НАД НИМИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Медведев И. Н., Скорятин И. А.

Цель. Установить выраженность агрегации клеток крови и особенности антиагрегационного контроля сосудов у лиц с артериальной гипертонией и дислипидемией.

Материал и методы. Работа проведена на 380 больных артериальной гипертонией 1-2 степени, риск 4 с дислипидемией IIb типа, среднего возраста. Контроль представлен 26 здоровыми людьми аналогичного возраста. Исследования велись с применением биохимических, гематологических и статистических методов исследования.

Результаты. У обследованных пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией отмечено ослабление антиоксидантной защиты плазмы с активацией в ней процессов перекисного окисления липидов, в значительной мере стимулирующих форменные элементы крови и вызывающих альтерацию сосудистой стенки. У наблюдаемых лиц обнаружено выраженное усиление агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. При этом у больных установлено ослабление контроля со стороны сосудистой стенки над возросшей агрегационной способностью форменных элементов крови.

Заключение. При сочетании артериальной гипертонии с дислипидемией отмечается избыточная агрегация эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов при ослаблении дезагрегирующего контроля над ней со стороны сосудистой стенки.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-18-22>

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, сосудистая стенка, антиагрегация, эритроциты, тромбоциты, нейтрофилы.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО Российского государственного социального университета, Курск, Россия.

Медведев И. Н.* — д.м.н., профессор, зав.кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Скорятин И. А. — к.м.н., доцент кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологических наук.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ilmedv1@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, АГП — ацилгидроперекиси, АМФ — аденозинмонофосфат, АОА — антиокислительная активность, АТ — агрегация тромбоцитов, Д — дислипидемия, ИААСС — индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки, ИТССАН — индекс торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ОЛ — общие липиды, ОФЛ — общие фосфолипиды, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТГ — триглицериды, NO — оксид азота.

Рукопись получена 14.01.2014

Рецензия получена 20.01.2014

Принята к публикации 27.01.2014

AGGREGATION PROPERTIES OF BLOOD CELLS AND VASCULAR CONTROL OVER THEM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA

Medvedev I. N., Skoryatina I. A.

Aim. To find out the strength of blood cells aggregation properties and specifics of antiaggregation vascular control in persons with arterial hypertension and dyslipidemia.

Material and methods. The study was done on 380 patients with arterial hypertension of 1-2 grade, risk 4 with dyslipidemia IIb type, of middle age. Controls were 26 healthy same aged people. Studies were done with biochemical, hematological and statistical methods.

Results. Among the patients studied with arterial hypertension and dyslipidemia we found a decrease of antioxidant plasma protection with activation of lipid oxidation, that significantly stimulated blood cells and caused alteration of vessel wall. In the persons studied there was significant decrease of the control of vessel wall over the increased cells aggregability.

Conclusion. In comorbidity of arterial hypertension with dyslipidemia there is excessive erythrocyte, thrombocyte and neutrophils aggregation with a decrease of antiaggregation control by vessel wall.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-18-22>

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, vessel wall, antiaggregation, erythrocytes, thrombocytes, neutrophils.

Kursk Institute of Social Education (filial) of FSBEU HPE Russian State Social University, Kursk, Russia.

В настоящее время в России регистрируется широкое распространение артериальной гипертензии (АГ), все чаще сочетающейся с дислипидемией (Д), что приводит к раннему возникновению сосудистых осложнений, вызывающих рост инвалидизации и смертности [1].

Точно установлено, что АГ, особенно в сочетании с метаболическими нарушениями, отрицательно сказывается на структурно-функциональных свойствах форменных элементов крови [2, 3], значимо ухудшая

реологию крови, особенно в бассейне микроциркуляции. Высокое содержание атерогенного холестерина в крови этих больных, сопровождающееся гемодинамическими нарушениями и ослаблением антиоксидантной активности плазмы, ведет к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме пациентов [3]. Избыточное количество продуктов ПОЛ дестабилизируют мембранно-рецепторные структуры, отрицательно сказываясь на функциях клеток крови и эндотелиоцитов сосудов [4]. Возникающие измене-

ния способны неизбежно нарушать агрегационно-деагрегационные изменения в крови пациентов, ухудшая ее реологические свойства, усиливая, тем самым, тканевую гипоксию и ацидоз и значимо повышая риск сердечно-сосудистых катастроф [5].

Частая встречаемость тромбозов различных локализаций при АГ с дислипидемией подтверждает необходимость оценки у данной категории пациентов процессов, лежащих в основе инициации гемостаза [6]. В настоящее время большое значение в инициации гемостаза и тромбоза отводят способности форменных элементов крови к агрегации [1, 7] и выраженности ограничения данного процесса со стороны сосудов путем синтеза в их стенки и выброса из них в кровь веществ дезагрегантов. В этой связи представляют большой научный и практический интерес исследования состояния агрегации клеток крови и уровня сосудистого контроля над ней у больных АГ, имеющих Д.

Цель данной работы — установить выраженность агрегации клеток крови и особенности антиагрегационного контроля сосудов над ними у лиц с АГ и Д.

Материал и методы

Работа проведена на 380 больных с АГ 1-2 степени, риск 4 с дислипидемией IIb типа, среднего возраста ($53,4 \pm 1,9$ года). Контроль представлен 26 здоровыми людьми аналогичного возраста. Этический комитет одобрил протокол исследования. Конфликт интересов не заявлен.

В исследовании энзиматическим колориметрическим методом набором “Витал Диагностикум” определялось содержание в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ). Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором “Ольвекс Диагностикум” энзиматическим колориметрическим методом. Общие липиды (ОЛ) оценивали набором “Эрба Рус”. Количество общих фосфолипидов (ОФЛ) плазмы крови регистрировали по содержанию в них фосфора [8]. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным путем по Фридвальду В. Концентрацию ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли по формуле: содержание ТГ/2,2. Полученные показатели общего ХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями (2012) [7].

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивалась по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) активных продуктов набором “Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП). Антиокислительные возможности жидкой части крови определяли по ее антиокислительной активности (АОА) [8].

Интенсивность ПОЛ в форменных элементах крови определяли по количеству малонового диаль-

дегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных клетках и содержанию в них АГП [8]. В отмытых и ресуспендированных форменных элементах крови оценены уровни холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором “Витал Диагностикум” и ОФЛ по содержанию в них фосфора [8].

Состояние спонтанной агрегации эритроцитов регистрировалась на световом микроскопе путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов [9].

Выраженность агрегации тромбоцитов (АТ) выявлялась визуальным микрометодом [10] с применением в качестве агонистов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М) со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме 200×10^9 тр. Степень внутрисосудистого агрегатообразования тромбоцитов оценивали в ходе фазово-контрастной микроскопии [10].

Способность нейтрофилов к агрегации определяли на фотоэлектроколориметре в суспензии нейтрофилов, полученной после их отмытия и ресуспендирования с лектином зародыша пшеницы 32 мкг/мл, конканавалином А 32 мкг/мл и фитогемагглютинином — 32 мкг/мл [9].

Состояние контроля сосудистой стенки над агрегацией форменных элементов крови выявляли по ее ослаблению в пробе с временной венозной окклюзией [11].

Регистрировалась активность агрегации эритроцитов после временной ишемии стенки сосуда по количеству агрегатов эритроцитов, число агрегированных и неагрегированных эритроцитов [9].

Агрегация тромбоцитов (АТ) оценивалась после венозной окклюзии с применением тех же индукторов в тех же дозах в богатой тромбоцитами плазме с расчетом индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) путем деления времени развития АТ после венозной окклюзии на время без нее. Контроль стенки сосуда над внутрисосудистым агрегатообразованием тромбоцитов также определялся с использованием фазово-контрастного микроскопа по числу малых, средних и больших агрегатов и по вовлеченности в них тромбоцитов до и после временной венозной окклюзии [10].

Состояние контроля стенки сосудов над агрегацией нейтрофилов оценивали в плазме, полученной после временной венозной окклюзии [11] с теми же индукторами, что и без нее [9]. У всех пациентов рассчитывался индекс торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов (ИТССАН) путем деления величины агрегации нейтрофилов в плазме, полученной без ман-

Таблица 1

**Липидный состав и перекисное окисление липидов
плазмы у больных АГ с дислипидемией**

Параметры	Больные АГ с Д, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m	p
ОХС, ммоль/л	6,4±0,04	4,8±0,05	p<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,04	1,60±0,06	p<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,04±0,06	2,43±0,04	p<0,01
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,03±0,05	0,77±0,05	p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,86±0,05	1,70±0,02	p<0,01
ОЛ, г/л	9,2±0,12	5,6±0,03	p<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,53±0,05	3,54±0,09	p<0,01
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,23±0,08	1,42±0,09	p<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,17±0,09	3,56±0,07	p<0,01
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,8±0,17	32,9±0,12	p<0,01

Примечание: p — достоверность различий исходных значений и контроля.

жетки на ее величину в плазме, взятой с наложением манжетки.

Статистическую обработку результатов проводили путем использования t-критерия Стьюдента.

Результаты

В крови пациентов отмечено повышение уровней ОЛ и ОХС, превышающих значения контроля в 1,6 и 1,03 раза, соответственно, при одновременном понижении ОФЛ плазмы в 2,3 раза (табл. 1). Кроме того, в крови лиц АГ и Д найдено увеличение ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ в 1,72, 1,67 и 1,66 раза, соответственно, сочетающееся с понижением ХС ЛПВП в 1,55 раза. У пациентов отмечена выраженная активация ПОЛ плазмы — содержание в ней АГП превышало контроль в 2,25 раза, ТБК-активных продуктов — в 1,45 раза, сопровождаемая подавлением АОА плазмы в 1,38 раза (табл. 1).

У наблюдаемых пациентов отмечено достоверное увеличение ХС в мембранах форменных элементов крови, сопровождающееся уменьшением в них ОФЛ и активацией ПОЛ за счет ослабления антиоксидантной защиты всех учитываемых клеток крови (табл. 2).

В крови взятых в исследование больных зарегистрировано достоверное усиление агрегации эритроцитов (табл. 3): повышен уровень их суммарного вовлечения в агрегаты (на 64,9%), увеличение количества самих агрегатов (на 46,7%) при уменьшении на 57,8% свободно перемещающихся красных кровяных телец.

Для АГ с Д оказалось характерно выраженное сокращение времени развития АТ с отдельными индукторами и их сочетаниями (табл. 3). Наиболее стремительно АТ возникала под действием коллагена, чуть позже — с АДФ, еще позднее — с ристомидином, тромбином и адреналином. Процесс АТ с сочетаниями индукторов также был достоверно ускорен. При этом, число свободноциркулирующих в крови больных тромбоцитарных агрегатов различного размера и степень вовлеченности в них тромбо-

Таблица 2

**Липидный состав, ПОЛ и антиоксидантная
защита форменных элементов крови у больных АГ
с дислипидемией**

Параметры	Больные АГ с Д, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m	p
Эритроциты			
ХС эритроцитов, мкмоль/10 ¹² эр.	1,33±0,006	1,04±0,004	p<0,01
ОФЛ эритроцитов, мкмоль/10 ¹² эр.	0,55±0,005	0,75±0,003	p<0,01
АГП эритроцитов, Д ₂₃₃ /10 ¹² эр.	4,53±0,13	3,08±0,10	p<0,01
МДА эритроцитов, нмоль/10 ¹² эр.	1,66±0,12	1,14±0,05	p<0,01
Каталаза эритроцитов, МЕ/10 ¹² эр.	7490,2±12,4	11196,0±22,4	p<0,01
СОД эритроцитов, МЕ/10 ¹² эр.	1576,9±2,32	1986,0±7,01	p<0,01
Тромбоциты			
ХС тромбоцитов, мкмоль/10 ⁹ тр.	1,03±0,005	0,67±0,005	p<0,01
ОФЛ тромбоцитов, мкмоль/10 ⁹ тр.	0,33±0,004	0,49±0,004	p<0,01
АГП тромбоцитов, Д ₂₃₃ /10 ⁹ тр.	3,25±0,05	2,20±0,04	p<0,01
МДА тромбоцитов, нмоль/10 ⁹ тр.	1,32±0,06	0,68±0,02	p<0,01
Каталаза тромбоцитов, МЕ/10 ⁹ тр.	5069,0±16,93	9790,0±20,10	p<0,01
СОД тромбоцитов, МЕ/10 ⁹ тр.	1101,9±7,29	1650,0±3,00	p<0,01
Нейтрофилы			
ХС нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней.	0,83±0,006	0,62±0,004	p<0,01
ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней.	0,36±0,004	0,51±0,003	p<0,01
АГП нейтрофилов, Д ₂₃₃ /10 ⁹ ней.	3,51±0,06	2,36±0,05	p<0,01
МДА нейтрофилов, нмоль/10 ⁹ ней.	1,44±0,05	0,73±0,03	p<0,01
Каталаза нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней.	5243,4±20,01	9950,0±19,77	p<0,01
СОД нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней.	1238,3±4,88	1780,0±4,21	p<0,01

Примечание: p — достоверность различий исходных значений и контроля.

цитов у лиц с АГ и Д достоверно превышали значения контроля.

Кроме того, при АГ с Д агрегация нейтрофилов со всеми испытанными индукторами возникала раньше, чем в контроле (с лектином — на 57,7%, с канавалином А — на 32,4%, с фитогемагглютинином — на 38,6%) (табл. 3).

При этом у больных отмечено снижение сосудистого контроля над агрегационной способностью форменных элементов крови (табл. 4).

На фоне временной венозной окклюзии у наблюдаемых пациентов суммарное количество эритроцитов в агрегатах превышало контроль на 76,9%, число этих агрегатов было увеличено на 51,4%, сопровождаемая уменьшением количества свободных эритроцитов на 67,9%.

У всех пациентов отмечено понижение ИАСС с отдельными агонистами (для адреналина — 1,33±0,14, для АДФ — 1,25±0,14, для ристомидина — 1,23±0,10, для коллагена и тромбина — 1,15±0,08 и 1,14±0,13, соответственно) и с их сочетаниями (для АДФ и адреналина — 1,21±0,15, для АДФ и коллагена — 1,22±0,16, для адреналина и коллагена — 1,16±0,14), сочетающееся с увеличением на фоне временной венозной окклюзии содержания в крови больных количества тромбоцитарных агрегатов различных размеров и излишней вовлеченности в них тромбоцитов.

В пробе с временной венозной окклюзией у пациентов найдена выраженная избыточность агрегации

Таблица 3

Агрегационная способность форменных элементов крови у больных АГ с дислипидемией

Параметры	Больные АГ с Д, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m
Агрегация эритроцитов		
Сумма всех эритроцитов в агрегате	68,9±0,12	41,9±0,10 p<0,01
Количество агрегатов	13,1±0,15	9,0±0,06 p<0,01
Количество свободных эритроцитов	152,5±1,83	240,0±0,23 p<0,01
Агрегация тромбоцитов		
Агрегация с АДФ, с	24,1±0,09	41,0±0,12 p<0,01
Агрегация с коллагеном, с	22,0±0,12	33,2±0,10 p<0,01
Агрегация с тромбином, с	35,0±0,14	55,3±0,05 p<0,01
Агрегация с ристомидином, с	27,0±0,12	45,2±0,06 p<0,01
Агрегация с адреналином, с	70,7±0,13	93,0±0,07 p<0,01
Агрегация с АДФ+адреналином, с	19,5±0,15	34,5±0,04 p<0,01
Агрегация с АДФ+коллагеном, с	17,9±0,15	26,6±0,05 p<0,01
Агрегация с адреналином+ коллагеном, с	13,0±0,10	29,2±0,12 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	11,1±0,10	6,5±0,07 p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов	12,5±0,12	3,1±0,03 p<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов	1,47±0,10	0,14±0,03 p<0,01
Агрегация нейтрофилов		
Агрегация с лектином, %	24,5 ±0,08	15,6±0,07 p<0,01
Агрегация с конканавалином А, %	19,6±0,10	14,8±0,04 p<0,01
Агрегация с фитогемагглютинином, %	42,3±0,05	30,6±0,09 p<0,01

Примечание: р — достоверность различий исходных значений и контроля.

нейтрофилов, превышающей контроль со всеми испытанными индукторами (с лектином — на 82,2%, с конканавалином А — на 57,3%, с фитогемагглютинином — на 61,8%), опосредуя депрессию ИТССАН для лектина на 18,9%, для конканавалина А — на 19,6%, для фитогемагглютинина — на 14,4%.

Таким образом, для больных АГ с Д характерно повышение агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов при снижении контроля сосудистой стенки над последней.

Обсуждение

Важное значение в формировании реологических нарушений и тромбофилии у лиц с АГ и Д принадлежит повышению агрегации форменных элементов

Таблица 4

Антиагрегационный контроль сосудов над форменными элементами крови у больных АГ с дислипидемией

Параметры	Больные АГ с Д, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m
Сосудистый контроль над агрегацией эритроцитов		
Сумма всех эритроцитов в агрегате на фоне венозной окклюзии	57,6±0,13	32,6±0,14 p<0,01
Количество агрегатов на фоне венозной окклюзии	10,6±0,10	7,5±0,07 p<0,01
Количество свободных эритроцитов на фоне венозной окклюзии	182,0±1,21	305,3±0,18 p<0,01
Сосудистый контроль над агрегацией тромбоцитов		
ИААСС с АДФ	1,23±0,12	1,53±0,16 p<0,01
ИААСС с коллагеном	1,16±0,13	1,48±0,16 p<0,01
ИААСС с тромбином	1,17±0,12	1,44±0,13 p<0,01
ИААСС с ристомидином	1,24±0,12	1,56±0,11 p<0,01
ИААСС с адреналином	1,34±0,10	1,62±0,13 p<0,01
ИААСС с АДФ+адреналином	1,25±0,13	1,49±0,12 p<0,01
ИААСС с АДФ+коллагеном	1,24±0,13	1,51±0,10 p<0,01
ИААСС с адреналином+ коллагеном	1,16±0,12	1,53±0,11 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах на фоне венозной окклюзии, %	10,4±0,09	4,5±0,15 p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии	7,1±0,12	2,1±0,15 p<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии	0,18±0,005	0,02±0,005 p<0,01
Сосудистый контроль на агрегацией нейтрофилов		
Агрегация с лектином на фоне венозной окклюзии, %	21,6±0,11	11,8±0,06 p<0,01
Агрегация с конканавалином А на фоне венозной окклюзии, %	17,2±0,06	11,0±0,07 p<0,01
Агрегация с фитогемагглютинином на фоне венозной окклюзии, %	39,2±0,09	24,1±0,03 p<0,01

Примечание: р — достоверность различий исходных значений и контроля.

крови [2, 3]. При сочетании АГ и Д возникает депрессия АОА плазмы, обеспечивающая нарастание в ней активности ПОЛ [12]. Повышение свободнорадикальных процессов в жидкой части крови неизбежно способствует перестройкам в мембранах эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, в которых при этом отмечается липидный дисбаланс, приводящий к их гиперагрегабельности. Одновременно с этим в отношении всех форменных элементов крови понижаются выраженность дезагрегирующих влияний со стороны сосудистой стенки.

Так, у пациентов отмечено выраженное усиление агрегационной активности эритроцитов, регистрируемое, в т.ч., в пробе с временной венозной окклюзией. Очевидно, усиление агрегации эритроцитов

у больных АГ с Д во многом связано с ослаблением дезагрегирующих влияний сосудистой стенки при одновременном нарушении электроотрицательности их наружной мембраны за счет снижения количества на ней отрицательно заряженных протеинов [13]. Понижение в плазме и клетках крови больных контроля над генерацией активных форм кислорода ведут к оксидативному повреждению данных белков мембраны и глобулярных протеинов плазмы, способствуя связыванию эритроцитов между собой в уже образовавшихся агрегатах. Ослабление контроля сосудистой стенки над агрегацией эритроцитов, очевидно, имеет в своей основе понижение в крови простациклина и NO, а также дисбаланс в красных кровяных тельцах активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, приводящий к понижению в их цитоплазме количества циклического АМФ и с повышением Ca^{2+} [8].

Усиление АТ и понижение чувствительности тромбоцитов к дезагрегирующим воздействиям со стороны сосудистой стенки у больных имеет во многом в своей основе развивающуюся в организме депрессию выработки в сосудах простациклина и NO, патогенетически тесно связанную с дислипидемией и активацией ПОЛ плазмы [14]. Ускорение АТ в ответ на ристомидин у больных обусловлено усилением выработки в эндотелии сосудов фактора Виллебранда [15]. Короткая длительность АТ с сочетаниями индукторов и большое число агрегатов тромбоцитов в крови пациентов до и после венозной окклюзии указывали на выраженное осла-

бление сосудистого контроля над активностью тромбоцитов у пациентов в условиях, близких к реальным.

Повышение агрегации нейтрофилов у больных, видимо, во многом связано с негативными перестройками гликопротеиновых рецепторов лейкоцитов к лектинам, использованных в качестве индукторов. Очевидно, что у больных АГ с Д развивается увеличение экспрессии на мембране нейтрофилом рецепторов адгезии с увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминую кислоту и маннозу. Понижение сосудистого контроля над индуцированной фитогемагглютинином агрегации нейтрофилов имело в своей основе нарастание в их рецепторах участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу, что во многом ослабляло их чувствительность к вырабатываемым в сосудах больных простациклину и NO.

Заключение

В условиях сочетания АГ с Д отмечается ослабление антиоксидантной защиты плазмы с активацией в ней процессов ПОЛ, приводящих к стимуляции форменных элементов крови и альтерации сосудистой стенки. У лиц с АГ и Д отмечается выраженное усиление агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, что существенно повышает риск тромбообразования. Для лиц с АГ и Д характерно выраженное ослабление дезагрегирующего контроля со стороны сосудистой стенки над усиливающейся агрегационной способностью эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов.

Литература

1. Diagnosis and treatment of hypertension. In: national clinical guidelines. 3rd Edition. Moscow: Silicea-Poligraf; 2010: 463-500. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. М.: Силиция-Полиграф; 2010: 463-500).
2. Kotseva K, Wood D, De Backer G. Euroaspre Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of Euroaspre I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-40.
3. Medvedev IN, Skorjatina IA. The influence of fluvastatin on the aggregative properties of blood cells in patients with arterial hypertension with dyslipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 2: 18-24. Russian (Медведев И.Н., Скорятин И.А. Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 2: 18-24).
4. Oravec S, Dukat A, Gavornic P. Atherogenic normolipidemia — a new phenomenon in the lipoprotein profile of clinically healthy subjects. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32(3): 317-21.
5. Medvedev IN, Skorjatina IA. Antiaggregative properties of the vascular wall of loose blood in patients with arterial hypertension dyslipidemic patients treated with rosuvastatin. *Medicinskij vestnik MVD* 2013; 3, LXIV: 19-24. Russian (Медведев И.Н., Скорятин И.А. Антиагрегационные свойства сосудистой стенки в отношении отдельных форменных элементов крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших розувастатин). *Медицинский вестник МВД* 2013; 3, LXIV: 19-24).
6. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC* 2011; 58: 364-74.
7. Diagnosis and correction of lipid Exchange with a view to the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian (V review). *Russ J Cardiol* 2012; 4: 32, Suppl. 1. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации (V пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов РКО, НОУ и РосОКР. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4: 32 (Приложение 1)).
8. Zavalishina SJu. Evaluation of selected biochemical parameters of plasma and platelets. *Metodicheskie rekomendacii.* Kursk, 2012: 22. Russian (Завалишина С.Ю. Оценка отдельных биохимических показателей плазмы и тромбоцитов. Методические рекомендации). Курск, 2012: 22).
9. Medvedev IN, Zavalishina SJu, Krasnova EG. Methodical approaches to the study of the rheological properties of blood in various States. *Russ J Cardiol* 2009; 5: 42-5. Russian (Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях). *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 42-5).
10. Zavalishina SJu, Krasnova EG, Belova TA, et al. Methodological issues in the study of functional activity of platelets under different conditions. *V mire nauchnyh otkrytij* 2012; 2: 145-7. Russian (Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Белова Т.А. и др. Методические вопросы исследования функциональной активности тромбоцитов при различных состояниях. В мире научных открытий 2012; 2: 145-7).
11. Zavalishina SJu, Glagoleva TI. Diagnostics antiaggregative vascular activity. *Metodicheskie rekomendacii.* Kursk, 2011: 6. Russian (Завалишина С.Ю., Глаголева Т.И. Диагностика антиагрегационной активности сосудов. Методические рекомендации. Курск, 2011: 6).
12. Kannel WB, Vassan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24 (4): 345-50.
13. McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 90-386.
14. Van Ganse E, Laforest L, Burke T. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study. *Clin Ther* 2007; 29: 1671-81.
15. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6 HALTS trial 9 Arterial biology for the investigation of the treatment effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL treatment Strategies in Atherosclerosis: final results and the in pact of medication adherence, dose and treatment duration. *Jacc* 2010; 55(24): 6-2721.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СУТОЧНЫХ ПРОФИЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Личикаки В. А., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С.

Цель. Изучить связь между нарушением суточных профилей АД у больных АГ, резистентной к медикаментозной терапии, и структурно-функциональными изменениями сердца до и после симпатической денервации почек.

Материал и методы. В исследование включено 53 пациента (25 женщин и 28 мужчин) с диагнозом ГБ II-III стадии, резистентной к медикаментозной терапии. Среднее количество постоянно принимаемых гипотензивных препаратов — $4,09 \pm 1,16$. Исходный уровень офисного САД для всех больных — $176,3 \pm 19,9$ мм рт.ст., по данным СМАД — $158,2 \pm 14,5$ мм рт.ст., масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) — $275,3 \pm 91,9$ г. Всем пациентам на основании добровольного информированного согласия проводилась ренальная денервация почек эндоваскулярным катетером. Анализировались данные 46 человек (87%), обследованных через 6 месяцев после абляции. Всем больным до и после денервации выполнялось измерение офисных цифр АД, суточное мониторирование давления, эхокардиография.

Результаты. В зависимости от степени выраженности гипотензивного эффекта после денервации, все больные были разделены на респондеров (35 человек), нереспондеров (11 пациентов). Обнаружен исходно более высокий уровень офисного САД и ДАД, вариабельности АД у респондеров. Через 6 месяцев после абляции показатели вариабельности САД и ДАД, уровень среднесуточного САД и ДАД, а также офисные цифры САД и ДАД, СИ были значимо выше у нереспондеров. При сопоставлении показателей СМАД с характером ультразвуковых изменений сердца достоверных различий у пациентов в группах респондеров и нереспондеров обнаружено не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уменьшение гипертрофии левого желудочка у больных с резистентной АГ под влиянием симпатической денервации почек определяется, прежде всего, степенью снижения среднесуточных уровней АД по данным 24-часового мониторирования и в значительно меньшей степени обусловлено динамикой показателя суточного индекса АД.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 23–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-23-26>

Ключевые слова: резистентная гипертензия, ренальная денервация, гипертрофия левого желудочка.

ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск, Россия.

Личикаки В. А.* — аспирант отделения артериальных гипертензий, Пекарский С. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения артериальных гипертензий, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий, Карпов Р. С. — академик РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

manankovalera@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 11.03.2014

Рецензия получена 21.04.2014

Принята к публикации 28.04.2014

INFLUENCE OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE PATTERNS ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE HEART IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Lichikaki V. A., Pekarsky S. E., Mordovin V. F., Karpov R. S.

Aim. To study the relationship of 24-hour BP patterns in patients with AH resistant to drug treatment and structural-functional changes in heart before and after sympathetic denervation of the kidneys.

Material and methods. The study included 53 patients (25 women and 28 men) with a diagnosis of II stage hypertension, resistant to drug therapy. Mean quantity of continuous drug compounds taking is $4,09 \pm 1,16$. baseline office SBP for all patients — $176,3 \pm 19,9$ mmHg, by ABPM — $158,2 \pm 14,5$ mmHg, left ventricle myocardium mass (LVMM) — $275,3 \pm 91,9$ g. All patients under the informed consent conditions underwent renal denervation with endovascular catheter. We analyzed the data from 46 patients (87%), studied in 6 months after ablation. All patients before and after the procedure underwent 24-hour BP monitoring and echocardiography.

Results. Depending on the grade of hypotensive effect after denervation all patients were divided into groups of responders (35 persons), non-responders (11 patients). In responders we found higher level of office SBP and DBP at baseline as variability of BP. In 6 months after ablation variability of SBP and DBP, level of

mean daily SBP and DBP, and office values of SBP and DBP were significantly higher than in non-responders. Comparing ABPM parameters with the patterns of echocardiographic changes of the heart there were no significant differences between the groups of responders and non-responders.

Conclusion. The data obtained makes evident that the decrease of hypertrophy of the left ventricle in the patients with resistant AH by sympathetic renal denervation is predefined at first by a grade of mean daily levels of BP by the data of 24-hour monitoring and also significantly by the dynamics of 24-hour BP index.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 23–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-23-26>

Key words: resistant hypertension, renal denervation, left ventricle hypertrophy.

FSBI SRI of Cardiology SD RAMS, Tomsk, Russia.

Проблема резистентной артериальной гипертензии (АГ), ее формирования, лечения, а также предотвращение тяжелых последствий стойкого и чрезмерного повышения артериального давления (АД) является наи-

более актуальной в настоящее время в связи с неуклонным ростом распространенности данного заболевания. По результатам нескольких крупных клинических исследований, частота встречаемости устойчи-

вой гипертонии колеблется от 20 до 30% среди всех пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) [1]. По данным АНА (American Heart Association) 2010, около 13-18% мужчин и 22% женщин страдают резистентной АГ [2].

Формирование ГБ устойчивой к медикаментозной терапии способствует ухудшению качества жизни пациента, увеличению стадии АГ и более раннему и необратимому поражению органов-мишеней [3]. У таких больных риск развития серьезных, в том числе летальных, осложнений в 3-6 раз выше, в сравнении с лицами с контролируемой гипертензией [4]. Учитывая тяжесть и социальную значимость резистентной ГБ, большой аспект уделяется ее лечению. С этой целью во всем мире достаточно широко применяется метод симпатической денервации почечных артерий. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о снижении уровня систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) после абляции. В исследовании Symplicity HTN-1 через 6 месяцев после процедуры денервации САД и ДАД, по данным суточного мониторирования (СМАД), снизились на 25/11 мм рт.ст., соответственно [5].

В последние годы большое значение в формировании патологии органов-мишеней у больных ГБ придается степени ночного снижения АД. При этом недостаточное снижение АД в ночные часы считается одним из значимых факторов риска развития кардиальных осложнений [6-8]. Особенности нарушений суточных профилей АД у больных с резистентной АГ до настоящего времени остаются неизученными. Также недостаточно ясной представляется связь между динамикой показателей СМАД, офисного АД и характером изменений сердца после ренальной денервации.

Цель исследования — изучить связь между нарушением суточных профилей АД у больных АГ, резистентной к медикаментозной терапии, и структурно-функциональными изменениями сердца до и после симпатической денервации почек.

Материал и методы

В исследование включено 53 пациента (25 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст — 54,6 лет) с диагнозом ГБ II-III стадии, резистентной к медикаментозной терапии (диагноз «резистентности» устанавливался согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов от 2013). Среднее количество постоянно принимаемых гипотензивных препаратов — $4,09 \pm 1,16$. Исходный уровень офисного САД для всех больных — $176,3 \pm 19,9$ мм рт.ст., по данным СМАД — $158,2 \pm 14,5$ мм рт.ст, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) — $275,3 \pm 91,9$ г. Лица с симптоматическим характером гипертензии, гемодинамически значимым атеросклерозом ренальных сосудов, а также выраженными нарушениями функции почек, в про-

токол не включались. Всем пациентам на основании добровольного информированного согласия проводилась ренальная денервация почек эндоваскулярным катетером. Анализировались данные 46 человек (87%), обследованных через 6 месяцев после абляции.

Измерение офисных цифр АД выполнялось врачом или медицинским персоналом механическими и автоматическими тонометрами. Суточное мониторирование осуществлялось системой полностью автоматического измерения давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Для определения суточных профилей АД анализировались показатели среднесуточного САД и ДАД, показатели ночного снижения (СИ) для САД и ДАД, вариабельность АД. По полученным результатам пациенты делились на дипперов с нормальным снижением АД в ночное время (10-20%), нон-дипперов с недостаточным снижением АД ночью (0-10%) и найт-пикеров — лица с повышением АД в этот период времени (<0%). В ходе обследования всем участникам исследования проводилась эхокардиография на аппарате ультразвуковой системы EnVisor C HD Philips, на основании чего оценивались показатели ММЛЖ, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), определялась диастолическая функция сердца. Статистическая обработка данных проводилась по программе Statistica 6,0.

Результаты

При анализе показателей СМАД (оценивались данные 46 пациентов) всех пациентов была обнаружена высокая частота нарушений циркадного ритма АД у больных с тяжелыми формами заболевания. В частности у 23 (50%) человек выявлено недостаточное снижение АД в ночное время, у 8 (17,3%) в этот же период времени отмечено его повышение. По данным ЭхоКГ, увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ наблюдалось у 29 (63%) больных, у 41 (89,1%) — утолщение ЗСЛЖ и МЖП. Диастолическая дисфункция выявлена у 37 (80,4%) пациентов.

В зависимости от степени выраженности гипотензивного эффекта наблюдаемого после проведения денервации, все больные были разделены на 2 группы. В первую группу, группу респондеров, вошли 35 (76%) человек с динамикой офисного САД через 6 месяцев после операции в 10 и более мм рт.ст. Группу нереспондеров составили 11 (23,9%) пациентов с недостаточным снижением офисного САД после абляции (<10 мм рт.ст.). При проведении статистического анализа показателей АД обеих групп выявлен исходно более высокий уровень офисного САД и ДАД у респондеров. Также у них отмечались более высокие исходные значения вариабельности АД по данным суточного мониторирования, но достоверного отличия от показателей нереспондеров обна-

Таблица 1

Показатели суточных профилей АД у больных АГ, резистентной к медикаментозной терапии, в зависимости от гипотензивного эффекта после проведения ренальной денервации

Показатели	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=11)	p
Исход			
Офисное САД, мм рт.ст.	181,3±19,9	159,7±14,4	0,001
Офисное ДАД, мм рт.ст.	104,6±13,7	91,6±14,8	0,010
24 САД, мм рт.ст.	159,9±15,9	157,03±11,7	0,576
24 ДАД, мм рт.ст.	94,1±13,4	90,8±13,4	0,481
СИ САД, %	7,07±6,1	4,5±8,3	0,288
СИ ДАД, %	11,6±7,2	10,5±8,6	0,671
Вариабельность САД, мм рт.ст.	16,6±3,6	16,8±4,5	0,878
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	12,5±2,7	12,3±2,2	0,860
Через 6 мес.			
Офисное САД, мм рт.ст.	145,1±16,3	161,6±20,5	0,008
Офисное ДАД, мм рт.ст.	86,4±11,0	93,9±16,01	0,082
24 САД, мм рт.ст.	147,9±17,1	150,5±16,1	0,675
24 ДАД, мм рт.ст.	87,3±12,9	86,8±14,6	0,916
СИ САД, %	4,5±7,5	8,4±9,01	0,038
СИ ДАД, %	9,1±6,7	14,07±7,6	0,007
Вариабельность САД, мм рт.ст.	15,7±3,6	18,9±5,7	0,011
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	11,5±2,3	14,4±4,4	0,005

ружено не было. При обработке данных через 6 месяцев после абляции показатели вариабельности САД и ДАД, уровень среднесуточного САД и ДАД, а также офисные цифры САД и ДАД были значимо выше у нереспондеров (табл. 1).

При анализе показателей СИ обеих групп исходное количество пациентов с нарушениями суточных профилей АД как у респондеров, так и нереспондеров, было почти одинаковое. Через полгода после проведенного лечения у нереспондеров достоверно выше повысился СИ, вследствие снижения в данной группе количества пациентов с нарушенными суточными профилями АД (табл. 2).

При сопоставлении показателей СМАД с характером ультразвуковых изменений сердца достоверных различий у пациентов в группах респондеров и нереспондеров обнаружено не было. Уменьшение ММЛЖ наблюдалось через 6 месяцев после абляции у 23 человек, в том числе у 18 респондеров и 5 нереспондеров (рис. 1). У 23 человек с выраженным гипотензивным эффектом после денервации улучшилась диастолическая функция сердечной мышцы, у 10 — уменьшилась МЖП. Структурно-функциональные изменения сердца у нереспондеров: МЖП уменьшилась у 3 пациентов, диастолическая функция повысилась также в 3 случаях. Достоверных различий в динамике изучаемых показателей сравниваемых групп выявлено не было.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что симпатическая денервация

Таблица 2

Динамика изменения количества пациентов с нарушениями суточных профилей АД после симпатической денервации почек

Тип суточного профиля АД	Респондеры	Нереспондеры
Исход		
Дипперы, количество человек	12	3
Нон-дипперы, количество человек	19	4
Найт-пикеры, количество человек	5	3
Через 6 мес.		
Дипперы, количество человек	5	5
Нон-дипперы, количество человек	24	3
Найт-пикеры, количество человек	6	2

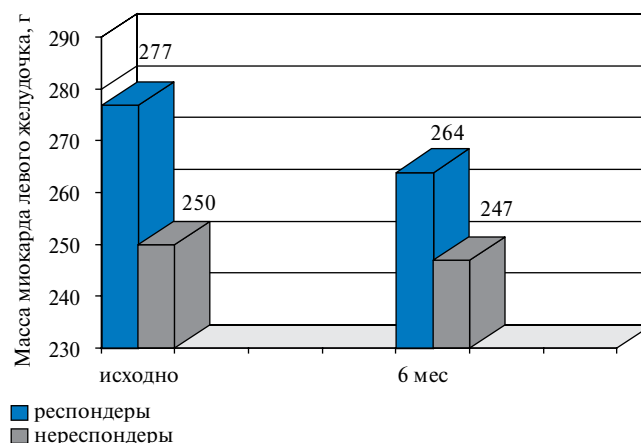


Рис. 1. Изменение ММЛЖ под влиянием ренальной денервации у респондеров и нереспондеров.

почечных артерий оказывает более выраженный гипотензивный эффект у больных АГ, резистентной к медикаментозной терапии с исходно более высокими цифрами офисного АД и показателями вариабельности давления. После денервации у таких пациентов снижается как офисное, так и среднесуточное АД, вариабельность давления и, как следствие, уменьшается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, вследствие уменьшения у них ММЛЖ, МЖП и улучшение диастолической функции. У больных же с динамикой офисного САД менее 10 мм рт.ст. после абляции отмечается снижение АД по данным его суточного мониторирования, что, вероятно, объясняет уменьшение размеров сердца и повышение его диастолической функции в равной степени с респондерами.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что уменьшение гипертрофии левого желудочка у больных с резистентной АГ под влиянием симпатической денервации почек определяется, прежде всего, степенью снижения среднесу-

точных уровней АД по данным его 24-часового мониторирования и в значительно меньшей степени обусловлено динамикой показателя суточного индекса АД. Также обращает внимание достаточно выраженная диссоциация между степенью снижения АД под влиянием симпатической денервации почек и характером структурных изменений сердца, что выражается в снижении массы миокарда левого желудочка в группе нереспондеров, у которых снижение АД под влиянием вмешательства было незначительным или отсутствовало.

Заключение

Проведение ренальной денервации почечных артерий больным АГ, резистентной к медикаментозной терапии, способствует снижению, как офисных цифр АД, так и среднесуточных.

Симпатическая денервация почек способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка вне зависимости от степени выраженности гипотензивного эффекта и изменений суточных профилей АД.

Литература

1. Thomas G, Shishehbor MH. Renal denervation to treat resistant hypertension: Guarded optimism. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* July 2012; 79: 501-10.
2. Sakellaris N, Misailidou M. Interventional Therapies for Resistant Hypertension. *Hospital chronicles* 2012; 7: 128-35.
3. Toth PP, Cannon CP, Duprez DA. Contemporary Cardiology: Comprehensive Cardiovascular Medicine in the Primary Care Setting. Springer Science+Business Media, LLC 2010: 25-58.
4. Castro TY, Katholi RE. Renal denervation for Treating Resistant Hypertension: Current Evidence and Future Insights from a Global Perspective. *International Journal of Hypertension*. — 2013; Article ID 513214.
5. Krum H. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
6. Rogozova AN, Nikolskyi VP, Oshepkova EV, et al. Daily monitoring of arterial pressure in hypertension (methodological issues). *Russian cardiologic scientific — production complex of the Russian Ministry of health* 2005. Russian (A. H. Пороза, В. П. Никольский, Е. В. Ощепкова и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ. — 2005).
7. Lusov VA, Charchenko VI, Kokorin VA, et al. Definition target levels of blood pressure during antihypertensive therapy in patients with severe and resistant to therapy in hypertension. *Russ J Cardiol* 2008; 2: 67-82. Russian (В. А. Люсов, В. И. Харченко, В. А. Кокорин. Определение целевых уровней артериального давления при гипотензивной терапии у больных с тяжелой, резистентной к терапии, артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2008, 2:67-82).
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013; 34: 2159-219.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ЖЕСТКОСТИ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Потешкина Н. Г.¹, Белоглазова И. П.^{1,2}, Могутова П. А.¹

Цель. Оценка жесткости аорты по данным суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией пожилого возраста.

Материал и методы. Обследовано 58 больных АГ в возрасте от 43 до 82 лет, из них 26 женщин, и 26 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, из них 14 женщин. Больные АГ и здоровые лица разделены на 3 подгруппы по возрасту. Кроме того, больные АГ разделены на 4 подгруппы по уровню потребления соли. Всем обследованным проведено суточное мониторирование артериального давления с определением среднесуточного систолического аортального давления, скорости распространения пульсовой волны в аорте и индекса аугментации в аорте; исследован уровень потребления соли.

Результаты. Установлено, что жесткость аорты у больных АГ выше, чем у здоровых сверстников. Выявлено, что с возрастом у больных АГ увеличивается индекс аугментации в аорте. Обнаружено, что увеличение потребления соли до 299 ммоль/сут Na^+ сопровождается снижением индекса аугментации в аорте. Потребление соли более 300 ммоль/сут Na^+ сопряжено с увеличением индекса аугментации в аорте.

Заключение. Жесткость аорты увеличивается с возрастом, при воздействии гемодинамических факторов (АД); повышенное потребление соли приводит к уменьшению индекса аугментации в аорте и имеет дозозависимый эффект.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 27–31
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-27-31>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, соль.

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, МЗ РФ, Москва; ²ГБУ здравоохранения города Москвы — городская клиническая больница № 52 Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей терапии ФУВ, Белоглазова И. П.* — ассистент кафедры общей терапии, Могутова П. А. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 beloglazova.irina@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЦСАД — центральное систолическое аортальное давление, Alxao — индекс аугментации в аорте.

Рукопись получена 21.04.2014

Рецензия получена 08.05.2014

Принята к публикации 15.05.2014

BLOOD PRESSURE 24-HOUR MONITORING IN ASSESSMENT OF AORTIC STIFFNESS IN OLDER PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Poteshkina N. G.¹, Beloglazova I. P.^{1,2}, Mogutova P. A.¹

Aim. The assessment of aortic stiffness by the data of 24-hour blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension of older age.

Material and methods. Totally 68 patients with AH studied of the age from 43 to 82 years old, of those 26 women and 26 healthy volunteers, comparable by the age, of those 14 women. Patients with AH and healthy persons were separated in to 3 subgroups by the age. Also those with AH were separated into 4 subgroups by the level of salt consumption. To everyone investigated we performed 24-hour blood pressure monitoring with mean daily systolic aortic blood pressure, pulse wave velocity in aorta and augmentation index in aorta; studied the amount of salt consumed.

Results. It was found that aortic stiffness is higher in AH than in healthy same-agers. We found that with the age there is an increase of aortic augmentation index in aorta. It was also found that an increase in salt consumption up to 299 mmol per day of sodium is followed by an decreased augmentation index in aorta. Consumption of more than 300 mmol per day of sodium is related to an increase of augmentation index in aorta.

Conclusion. Aortic stiffness increases with the age, and with the influence of hemodynamic factors (BP); increased salt consumption leads to decrease of aortic augmentation index and has dose-related effect.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 27–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-27-31>

Key words: arterial hypertension, older age, pulse wave velocity, augmentation index, salt.

¹SBEI HPE Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia; ²SBI of Healthcare of Moscow — City Clinical Hospital №52 of the Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia.

В настоящее время установлено, что жёсткость артериального русла — самостоятельный маркер высокого кардиоваскулярного риска, включая инфаркт миокарда, остановку сердца, а также инсульт, деменцию и почечные заболевания [1].

Морфологическим субстратом повышения жесткости аорто-артериального звена сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии (АГ) является ремоделирование артерий [2]. При этом гипертрофия стенок артерий при становлении

АГ развивается как компенсаторный механизм, направленный на уменьшение напряжения сосудистой стенки при повышенном внутрисосудистом давлении.

Кроме того, известно, что нарушение упруго-эластических свойств артерий прогрессирует с возрастом даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний. Причем, в отличие от артерий эластического типа, в периферических артериях мышечного типа обнаружены относительно небольшие измене-

ния с возрастом [3]. Жесткость этих артерий не прогрессирует или даже несколько снижается [4].

Было установлено, что на механизмы сосудистого ремоделирования способен напрямую влиять Na^+ [5-7]. Актуальность данного аспекта подчеркивает высокое потребление соли во многих странах мира [8].

Среди параметров, отражающих упруго-эластические свойства сосудистой стенки, наиболее изученным является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [7, 9, 10]. Повышение сосудистой жесткости сопровождается увеличением СРПВ, этот факт имеет биофизическое обоснование и описан во многих исследовательских работах [5, 6].

В отношении индекса аугментации складывается иная ситуация. С одной стороны, усиление отражения пульсовой волны возникает при повышении сосудистой жесткости и СРПВ [11]. С другой стороны, как увеличение, так и уменьшение данного показателя, могут возникать в результате изменения градиента сопротивления на протяжении артериального русла.

Если определение СРПВ нашло свое место в диагностике субклинического поражения органов-мишеней при АГ (Рабочая группа Европейского общества гипертензии, 2010), то в отношении индекса аугментации на сегодняшний день нет четких регламентирующих положений.

Все это предопределило актуальность данного исследования.

Цель — изучить жесткость аорты у больных АГ пожилого возраста.

Материал и методы

Обследовано 58 больных АГ, из них 32 мужчины. Средний возраст — $59,14 \pm 8,93$ лет, средняя продолжительность АГ — $11,27 \pm 10,54$ лет. У 13 пациентов — 2 степень и у 45 пациентов — 3 степень АГ. Риск ССО: у 3 пациентов — средний, у 10 пациентов — высокий и у 45 обследуемых — очень высокий. Группа контроля — 26 добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе 12 мужчин (средний возраст $57,92 \pm 7,64$ лет). Группы сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Больные АГ разделены на 3 подгруппы по возрасту — I_{1B} подгруппа — от 40 до 59 лет ($n=33$), I_{2B} подгруппа — от 60 до 69 лет ($n=15$), I_{3B} подгруппа — 70 лет и старше ($n=10$).

Здоровые лица также разделены на 3 группы по возрасту — II_{1B} подгруппа — от 40 до 59 лет ($n=16$), II_{2B} подгруппа — от 60 до 69 лет ($n=6$), II_{3B} подгруппа — старше 70 лет ($n=4$).

Кроме того, больные АГ разделены на 4 подгруппы по уровню потребления соли: I_{Na^+} подгруппа ($n=11$) — уровень потребления соли до 100 ммоль/сут Na^+ , 2_{Na^+} подгруппа ($n=14$) — от 100 до 199 ммоль/сут

Na^+ , 3_{Na^+} подгруппа ($n=26$) — от 200 до 299 ммоль/сут Na^+ , 4_{Na^+} подгруппа ($n=7$) — 300 ммоль/сут Na^+ и более.

Всем обследованным проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением среднесуточного систолического аортального давления (ЦСАД), СРПВ в аорте и индекса аугментации в аорте (AI_{xao}), измеренных за сутки, в течение дня и ночи; потребление соли оценивали путем определения содержания ионов Na^+ в составе 24-часового объема мочи методом эмиссионной фотометрии.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы “Statistica for Windows v. 7.0” и приложения Microsoft Excel. Цифровые данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При оценке значимости различий между группами количественных показателей применяли 2 тип критерия Стьюдента для равных дисперсий. Оценку достоверности различий между группами $n < 15$ проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием корреляционного критерия Пирсона и Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовались процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. При $p < 0,05$ различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Этический комитет одобрил протокол исследования, также было получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Первоначально исследование аортальной жесткости проведено в целом по группам. Установлено, что СРПВ в аорте, измеренная за сутки, в течение дня и ночи, находилась в пределах нормальных значений (менее 10 м/с) и у больных АГ, и у здоровых сверстников. Однако у больных I группы СРПВ в аорте оказалась достоверно выше ($p_{\text{общ}}=0,0006$, $p_{\text{день}}=0,001$, $p_{\text{ночь}}=0,0004$), чем в группе контроля (рис. 1).

Положительные значения AI_{xao} , измеренные за сутки, в течение дня и ночи, характеризующие повышенную сосудистую жесткость, обнаружены в обеих группах, тем не менее, у больных АГ среднесуточные и ночные значения индекса аугментации в аорте оказались достоверно выше ($p_{\text{общ}}=0,03$, $p_{\text{ночь}}=0,045$), чем у здоровых сверстников (рис. 2).

Известно, что ремоделирование артерий, развивающееся при АГ, а также в результате старения сосудистого русла, сопряжено с повышением их жесткости.

Важным следствием этого является совместное повышение амплитуды и СРПВ, приводящее к раннему возврату отражённой пульсовой волны от периферии к аорте [11].

Для оценки возрастных особенностей упруго-эластических свойств стенки аорты нами были проанализированы параметры жесткости аорты у больных АГ и здоровых сверстников разных возрастных групп. При сравнительном анализе выявлены достоверно бóльшие значения индекса аугментации в аорте у больных АГ более старшего возраста (АІх общ: $p_{1В-2В}=0,03$; $p_{1В-3В}=0,007$; $p_{2В-3В}=0,04$; АІх день: $p_{1В-2В}=0,01$; $p_{1В-3В}=0,049$; АІх ночь: $p_{1В-2В}=0,02$; $p_{1В-3В}=0,0003$) (рис 3).

Кроме того, в результате корреляционного анализа найдена достоверная положительная средней силы связь индекса аугментации в аорте с возрастом и у больных АГ, и у здоровых добровольцев (табл. 1).

Изменений в возрастном аспекте СРПВ у больных АГ не найдено ($p>0,05$). В группе контроля возрастных изменений скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации в аорте также не выявлено ($p>0,05$).

Интересные результаты получены нами при изучении влияния повышенного потребления соли на жесткость аорты. Так, подгруппы больных АГ с различным уровнем потребления соли различались по показателю индекса аугментации ($p_{1Na-3Na}=0,03$; $p_{2Na-3Na}=0,009$), причем более высокому значению индекса аугментации соответствовал более низкий уровень потребления Na^+ . Важно отметить, что указанная взаимосвязь выявлена у больных АГ с уровнем потребления соли до 299 ммоль/сут Na^+ (рис. 4).

Также в результате корреляционного анализа обнаружена достоверная отрицательная слабая и средней силы связь уровня потребления соли со значениями АІх ао в подгруппах с уровнем потребления соли до 299 ммоль/сут Na^+ (табл. 2).

Наши результаты не противоречат данным литературы.

Так, отрицательная корреляция между уровнем потребления соли и индексом аугментации по результатам регрессионного анализа была установлена Liu et al. [12] при 11-ти летнем наблюдении за относительно здоровыми лицами ($n=522$).

Авторы объясняют такую парадоксальную, на первый взгляд, ситуацию уменьшением тонуса и увеличением диаметра артерий мышечного типа при увеличении потребления Na^+ , что приводит к снижению градиента сосудистого сопротивления в артериальном русле и уменьшению отражения. Эти данные подтверждаются в исследованиях Сеселџа М et al., установившей наличие обратной связи давления аугментации с диаметром бедренной артерии у женщин среднего возраста, независимо от уровня СРПВ [13].

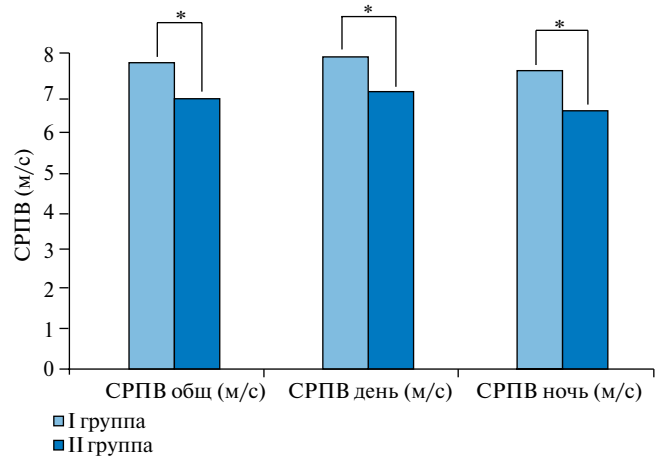


Рис. 1. Скорость распространения пульсовой волны в аорте у больных АГ.

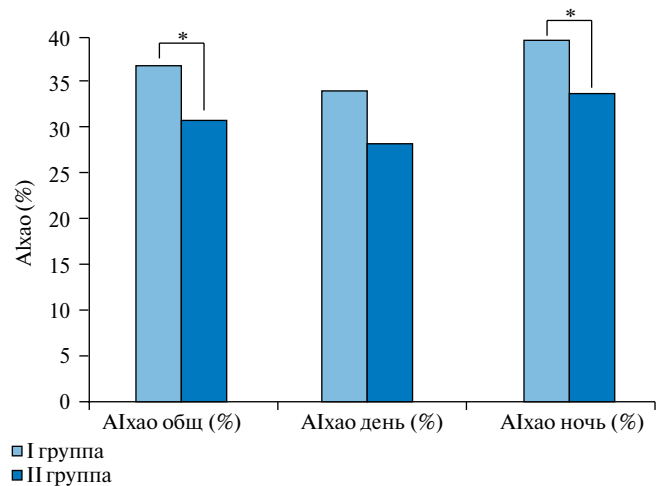


Рис. 2. Индекс аугментации в аорте у больных АГ.

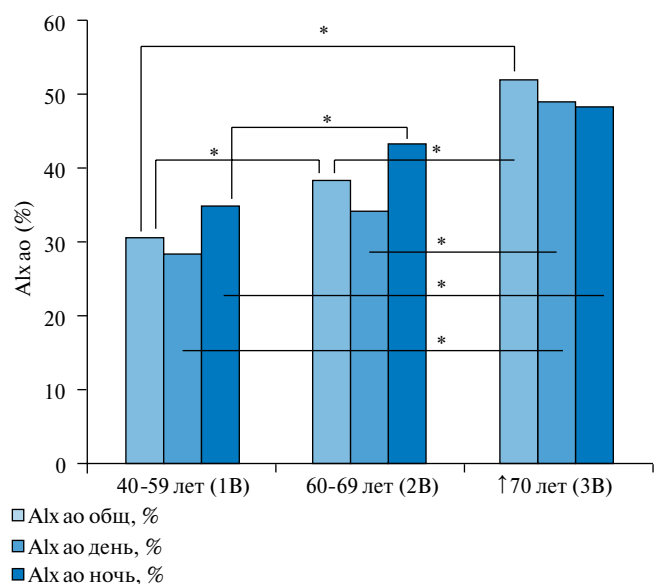


Рис. 3. Возрастные особенности индекса аугментации в аорте у больных АГ. Примечание: * — $<0,05$.

Таблица 1

Корреляционный анализ между индексом аугментации в аорте и возрастом у больных АГ и здоровых

Возраст (годы)				
Параметры	I группа (n=58)		II группа (n=26)	
	r	p	r	p
AIxao общ (%)	0,59	<0,0001	0,53	<0,0001
AIxao день (%)	0,53	<0,0001	0,57	<0,0001
AIxao ночь (%)	0,50	<0,0001	0,45	<0,0001

Таблица 2

Корреляционный анализ между AIxao и уровнем потребления соли у больных АГ

Параметры	Na ⁺ (ммоль/сут)					
	I _{1Na⁺} (n=11)		I _{2Na⁺} (n=14)		I _{3Na⁺} (n=26)	
	r	p	r	p	r	p
AIxao общ (%)	-0,15	0,03	-0,43	<0,0001	-0,38	<0,0001
AIxao день (%)	-0,11	0,03	-0,42	<0,0001	-0,25	<0,0001
AIxao ночь (%)	-0,05	0,03	-0,05	<0,0001	-0,42	<0,0001

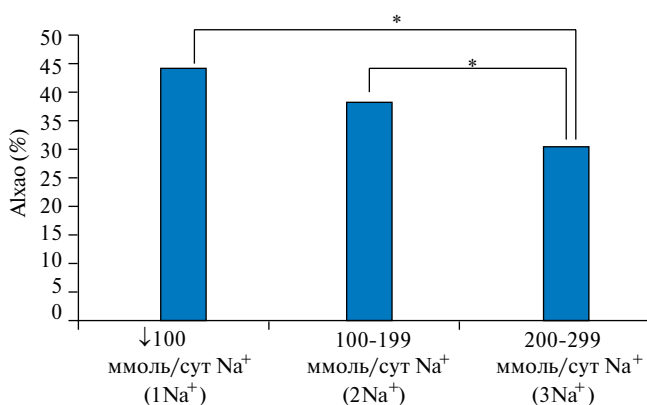


Рис. 4. Индекс аугментации в аорте у больных АГ с различным уровнем потребления соли.

Примечание: * — <0,05.

Таблица 3

Многофакторный регрессионный анализ индекса аугментации в аорте с возрастом, ЦСАД и уровнем потребления Na⁺

Параметры	AIxao общ (%)	
	β	p
Возраст (годы)	0,43	0,005
ЦСАД (мм рт. ст.)	0,35	0,008
Na ⁺ (ммоль/сут)	-0,35	0,002

Достоверных различий по скорости распространения пульсовой волны в аорте у больных АГ с различным уровнем потребления соли не найдено ($p>0,05$).

В данном контексте необходимо отметить работу Avolio A. P. et al., которые установили более низкие значения СРПВ на аорте, плече и бедре у лиц с низким потреблением соли [9]. В дальнейшем уменьшение СРПВ на фоне низкосолевой диеты продемон-

стрировал He F.J. et al. при обследовании лиц с умеренной АГ [10].

Несоответствие полученных нами результатов с ранее проведенными исследованиями, вероятно, обусловлено применением различных методик определения СРПВ: одномоментного определения данного параметра (исследование Avolio и He FJ) и расчетный метод на основании СМАД (наше исследование).

Хотелось бы отметить, что по результатам нашей работы в подгруппе больных АГ с потреблением Na⁺ 300 ммоль/сут и более между AIxao и уровнем потребления соли выявлена достоверная положительная средней силы связь ($r=0,49$; $p=0,0004$).

По-видимому, при очень высоком уровне потребления соли начинают преобладать механизмы периферической вазоконстрикции, сосудистого ремоделирования с уменьшением внутреннего диаметра сосудов или дилатация аорты, усиливающие градиент сосудистого сопротивления и приводящие к усилению отражения пульсовой волны. К сожалению, в изученной литературе нам не удалось найти исследовательских работ по изучению процесса аугментации пульсовой волны на фоне очень высокого уровня потребления соли (более 300 ммоль/сут Na⁺).

Результаты проведенного нами многофакторного регрессионного анализа с оценкой сочетанного влияния возраста, АД и уровня потребления Na⁺ на отражение пульсовой волны в аорте, позволяют суммировать полученные данные (табл. 3).

Так, выявлена положительная связь AIxao с возрастом и ЦСАД, и отрицательная связь с уровнем потребления Na⁺. Эти данные подчеркивают наличие, возможно, более устойчивой взаимосвязи жесткости артериальной стенки с возрастными и гемодинамическими (АД) изменениями, допуская при этом продолжение дискуссий в отношении натрия.

Заключение

1. У больных АГ среднего и пожилого возраста скорость распространения пульсовой волны в аорте и индекс аугментации в аорте выше, чем у здоровых сверстников.

2. По данным суточного мониторирования АД, у больных АГ в старшей возрастной группе определяются более высокие значения индекса аугментации в аорте.

3. У больных АГ среднего и пожилого возраста с уровнем потребления соли до 299 ммоль/сут Na^+ более высокому уровню потребления Na^+ соответствуют более низкие значения индекса аугментации в аорте.

4. У больных АГ с уровнем потребления Na^+ 300 ммоль/сут и более увеличение потребления соли сопровождается ростом индекса аугментации в аорте.

Литература

1. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, et al. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *Journal of hypertension. Supplement* 2003; 21(3): 19-23.
2. O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26 (1): 2-9.
3. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study *Circulation* 2004; 109: 613-9.
4. Hayoz D, Rutschmann B, Perret F, et al. Conduit artery compliance and distensibility are not necessarily reduced in hypertension. *Hypertension* 1992; 20 (1): 1-6.
5. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356; 19: 1966-78.
6. Safar ME, Temmar M, Kakou A, et al. Sodium Intake and Vascular Stiffness in Hypertension. *Hypertension* 2009; 54 (2): 203-9.
7. Poteshkina NG. Salt consumption. Cardiovascular system as a target organ. Part III. *Russ J Cardiol* 2012; 6 (98): 84-90. Russian (Потешкина, Н.Г. Потребление соли. Сердечно-сосудистая система как орган-мишень. Часть III. Российский кардиологический журнал 2012; 6 (98): 84-90).
8. Poteshkina NG. Salt consumption, hypertension and risk of cardiovascular disease. Part I. *Russ J Cardiol* 2011; 3: 87-95. Russian (Потешкина, Н.Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть I. Российский кардиологический журнал 2011; 3: 87-95).
9. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
10. He FJ, Marciniak M, Visagie E, et al. Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives. *Hypertension* 2009; 54 (3): 482-8.
11. Shimada K, Miyashita H, Kawam A, et al. Pathophysiology and end-organ damage in elderly hypertensives. *Journal of hypertension. Supplement* 1994; 12(6): S7-12.
12. Liu Y, Thijs L, Kuznetsova T, et al. Central hemodynamics and urinary sodium in cross sectional and longitudinal analyses of a white population. *The Journal of Clinical Hypertension* 2012; 14 (1): 185.
13. Cecelja M, Jiang B, Spector TD, et al. Progression of central pulse pressure over 1 decade of aging and its reversal by nitroglycerin in a twin study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59 (5): 475-83.

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ДО 35 ЛЕТ

Чернова И. М., Лукьянов М. М., Сердюк С. Е., Бойцов С. А.

Цель. Изучить особенности клинических и генетических факторов риска, показателей офисного измерения АД и СМАД у больных АГ молодого возраста, имевших и не имевших повышение АД в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы. Обследованы 54 пациента с АГ в возрасте 18-35 лет (в среднем — $25,3 \pm 3,4$ лет), из них 27 пациентов имели АГ с 18 лет, 27 пациентов с верифицированной эссенциальной АГ — с детского и подросткового. Контрольную группу составили 26 здоровых добровольцев (в среднем — $25,8 \pm 3,7$ лет). СМАД проводили с использованием монитора "ABPM" (Meditech, Венгрия). Определение полиморфизмов генов проводили с помощью ПЦР.

Результаты. У больных АГ с детского и подросткового возраста достоверно чаще выявлялось абдоминальное ожирение по сравнению с группой больных АГ, не имевших повышение АД в детском и подростковом возрасте (55,6% и 25,3%, соответственно, $p=0,002$). МС у больных АГ с детского и подросткового возраста встречался в два раза чаще по сравнению с группой больных АГ, не имевших повышение АД в детском и подростковом возрасте (51,8% и 25,9%, соответственно, $p=0,05$). При сравнительном анализе частоты полиморфизмов генов РААС и эндотелиальной NO-синтазы в группе больных АГ, не имевших повышение АД в детском и подростковом возрасте, по сравнению с группой больных АГ с детского и подросткового возраста достоверно чаще встречается генотип Т/М гена *AGT* (51,8% и 20,8%, соответственно), а по сравнению с группой контроля генотип D/D гена *ACE* (29,6% и 8%, соответственно) и генотип А/С гена *AT1R* (48,1% и 20%, соответственно).

Заключение. У больных АГ с детского и подросткового возраста чаще встречалось абдоминальное ожирение и метаболический синдром, в то время как у пациентов с АГ, не страдавших гипертонией с детского и подросткового возраста, преобладают генетические факторы, что, вероятно, повлияло на формирование, течение АГ у данных групп, страдающих АГ.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 32–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-32-37>

Ключевые слова: артериальная гипертония, молодой возраст, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальная NO-синтаза.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Чернова И. М.* — врач, клинический фармаколог, Лукьянов М. М. — к.м.н. в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Сердюк С. Е. — к.м.н. с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Бойцов С. А. — д.м.н. профессор, директор центра.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

IChernova@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертония, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СДАГ — систоло-диастолическая артериальная гипертония, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, NO — оксид азота.

Рукопись получена 19.01.2015

Рецензия получена 21.01.2015

Принята к публикации 28.01.2015

ASSESSMENT OF CLINICAL AND GENETIC RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PERSONS YOUNGER THAN 35 YEARS OLD

Chernova I. M., Lukianov M. M., Serdyuk S. E., Boytsov S. A.

Aim. To study the specifics of clinical and genetic risk factors, office and 24-hour BP measurements in patients with AH of younger age, who have or have not had an increase of BP in childhood or adolescence.

Material and methods. Totally 54 patients with AH studied at the age of 18-35 y.o. (mean age $25,3 \pm 3,4$), of those 27 patients had AH since their 18 years age, 27 patients with verified essential AH — since childhood and adolescence. The controls were 26 healthy volunteers (mean age $25,8 \pm 3,7$). 24-hour monitoring (ABPM) was done with the "ABPM" equipment (Meditech, Hungary). Gene polymorphism was studied using PCR.

Results. In AH patients of child- and adolescent age there was significantly more prevalent abdominal obesity comparing to the group of AH patients not having the anamnesis of BP increase in that age (55,6% and 25,3%, resp., $p=0,002$). MS in AH patients of child- and adolescent age was two times more prevalent comparing to the group not having BP increase in that age (51,8% and 25,9%, resp., $p=0,05$). In comparison of RAAS genes polymorphism and endothelial NO-synthase in the group of patients not having BP increase during childhood and adolescence, the genotype

T/M of *AGT* gene is more prevalent (51,8% and 20,8%, resp.), and in comparison with control group genotype d/d of gene *ACE* (29,6% and 8%, resp.) and genotype A/C gene *AT1R* (48,1% and 20%, resp.)

Conclusion. In patients with AH since childhood and adolescence there is higher prevalence of abdominal obesity and metabolic syndrome, but in patients with AH not having hypertension since this age, genetic factor prevail that probably influence the forming and course of AH in these groups with AH.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 32–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-32-37>

Key words: arterial hypertension, younger age, abdominal obesity, metabolic syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial NO-synthase.

FSBI State Scientific-Research Center of Preventive Medicine of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

В нашей стране, как и в большинстве стран мира, артериальная гипертония (АГ) остается одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем. Это связано с тем, что АГ, во многом

обуславливающая высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, характеризуется широкой распространенностью [1]. Одной из наиболее значимых социальных проблем является

сохраняющийся рост заболеваемости АГ среди молодежи.

Распространенность АГ среди детей и подростков достигает 18% в зависимости от возраста и избранных критериев. Среди мужчин в возрасте до 30 лет АГ страдают около 10% населения, среди молодых женщин — несколько реже (до 7,3%). В возрастной группе 30–39 лет распространенность АГ у мужчин достигает 8,7%, у женщин — 5,0%. Доказано влияние АГ, диагностированной в молодом возрасте, на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертность в будущем [2, 3].

Очевидна важность раннего выявления АГ у лиц молодого возраста, поскольку в этот период начинают формироваться факторы риска серьезных осложнений АГ. Связь АГ с такими факторами, как избыточная масса тела, нарушения липидного, пуринового и углеводного обменов, представлены в многочисленных литературных источниках как у детей, так и у взрослых [4, 5]. Результаты изучения этих связей позволяют говорить о взаимосвязанности этих процессов. Наиболее ярко эти взаимосвязи обобщены в рамках метаболического синдрома (МС).

Кроме поведенческих факторов риска необходимо учитывать и наследственные факторы риска. Изучение структурных полиморфизмов генов систем, вовлеченных в процесс регуляции АД, является одной из наиболее актуальных и перспективных научных направлений. Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в формировании АГ, достаточно широк. Следует отметить, что в многочисленных исследованиях установлены кандидатные гены, участвующие в формировании и стабилизации АГ. Тем не менее, эти данные крайне противоречивы. Противоречивость последних можно объяснить генетической гетерогенностью популяций, в которых проводились исследования, а также физиологическими различиями в генезе заболевания.

В настоящее время выделен ряд генов, полиморфизм которых обуславливает эффективность регуляции артериального давления. В частности, экспрессия совокупности генов, определяющих профиль РААС, в том числе у лиц молодого возраста, реализуется в фенотипе с высоким уровнем АД [6, 7].

В настоящее время имеются лишь единичные работы по изучению АГ у лиц молодого возраста. Влияние общепринятых факторов риска описано как у детей, так и у взрослых. Кроме того, описана прогностическая значимость ФР, обнаруженных в детском возрасте, на развитие АГ у лиц молодого возраста: уровень АД, избыточная масса тела и ожирение, отягощенная наследственность, генетические факторы [8, 9].

Цель исследования — изучить особенности клинических и генетических факторов риска, показателей офисного измерения АД и суточного мониторинга АД (СМАД) у больных АГ молодого возраста,

имевших и не имевших повышение АД в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы

В исследование включено 54 пациента с АГ в возрасте 18–35 лет (средний возраст — $25,3 \pm 3,4$ лет), мужчин — 49 и женщин — 5. Среди них у 27 пациентов АГ была диагностирована в возрасте 18 лет и старше (средний возраст — $26,6 \pm 3,2$ лет, продолжительность течения АГ составила $5,1 \pm 3,7$ года). У 27 пациентов эссенциальная АГ верифицирована в детском либо подростковом возрасте (средний возраст — $24,2 \pm 2$ года, продолжительность течения АГ составила $9,1 \pm 3,6$ года). Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц с нормальным уровнем АД (средний возраст — $25,8 \pm 3,7$ лет, мужчин — 24 и женщин — 2). Диагностическими критериями АГ считались, в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ 2010: клиническое АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или среднее АД за сутки $\geq 130/80$ мм рт.ст. Диагностика МС осуществлялась на основании критериев Рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома 2009. В качестве основного признака использовался критерий наличия центрального (абдоминального) типа ожирения — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии МС: артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.), повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Определение показателей суточного профиля АД методом СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора “ABPM” (Meditech, Венгрия).

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови обследованных методом фенольно-хлороформной экстракции.

Ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) — ACE, расположен в длинном плече 17 хромосомы (17q23.3). Инсерционно-делеционный полиморфизм гена обусловлен наличием вставки (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16. Для анализа полиморфного участка гена проводили амплификацию с использованием праймеров. ПЦР проводили на амплификаторе MJ Research PTC-200 (USA). ПЦР амплификаты разделяли с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Гель фотографировали в проходящем УФ свете. В результате амплификации получали фрагмент длиной 319 пар нуклеотидов (п.н.), имеющий

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в группах

Показатель	Группа контроля n=26	Больные АГ, не имевшие гипертонию в детском и подростковом возрасте, n=27	Больные АГ с детского и подросткового возраста, n=27	p
Возраст, годы	25,8±3,7	26,6±3,2	24,2±2,0	p ₁ н/д, p ₂ н/д, p ₃ н/д
Курение, n (%)	5 (19,2)	11 (40,7)	16 (59,2)	p ₁ н/д, p ₂ =0,002, p ₃ н/д
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	6 (23)	17 (62,9)	21 (77,7)	p ₁ =0,003, p ₂ =0,0007, p ₃ н/д
ОТ, см	84,4±13,1	90,4±12,5	95,3±15,4	p ₁ н/д, p ₂ =0,01, p ₃ н/д
ИМТ, кг/м ²	25,46±4	26,6±4,4	27±5,7	p ₁ н/д, p ₂ н/д, p ₃ н/д
Абдоминальное ожирение, n (%)	3 (11,5)	7 (25,3)	15 (55,6)	p ₁ н/д, p ₂ =0,0007, p ₃ =0,02
Дислипидемия, n (%)	7 (26,9)	22 (81,4)	23 (85,1)	p ₁ <0,05, p ₂ <0,05, p ₃ н/д

Примечание: p₁ — достоверность различия показателей между группой контроля и больными АГ без анамнеза гипертонии в детском и подростковом возрасте, p₂ — достоверность различия показателей между группой контроля и больных АГ с детского и подросткового возраста, p₃ — достоверность различия показателей между группами больных АГ.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

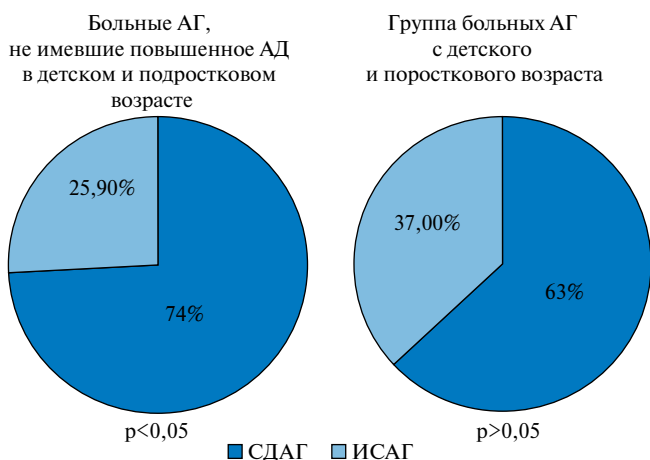


Рис. 1. Типы артериальной гипертонии у больных АГ, имевших и не имевших повышенное АД в детском и подростковом возрасте.

генотип D/D, Генотип II имел длину 597 п.н. Наличие двух фрагментов — 319 и 597 п.н. — соответствовало гетерозиготному генотипу I/D.

Для определения каждого из полиморфизмов генов *ADRB2* (*Arg16Gly*), *ADRB2* (*Gln27Glu*), *AGT* (*Thr174Met*) и *eNOS* (*G894T*) использовали наборы фирмы ООО «Синтол» (Россия) для обнаружения полиморфизмов методом ПЦР в режиме «реального времени» на амплификаторе 7500 Fast Real-Time PCR System фирмы «Applied Biosystems» (США).

Определение аллелей полиморфного участка (A1166C) гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (*AT1R*) проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Проводили ПЦР с использованием специфических праймеров, синтезированных ЗАО «Синтол» г. Москва.

Результаты

По данным измерения офисного АД достоверной разницы в уровне показателей как систолического, так и диастолического АД, между группами

больных АГ получено не было, тогда как при СМАД было выявлено повышение показателей диастолического АД в группе больных АГ, не имевших повышенного АД в детском и подростковом возрасте, по сравнению группой больных АГ с детского и подросткового возраста, что представлено в таблице 2.

В обеих группах больных АГ преобладала систоло-диастолическая АГ (СДАГ), однако достоверно СДАГ преобладала над изолированной систолической АГ (ИСАГ) только в группе больных АГ, не имевших повышения АД в детском и подростковом возрасте (рис. 1).

У больных АГ с детского и подросткового возраста достоверно чаще выявлялось абдоминальное ожирение по сравнению с группой больных АГ, не имевших повышения АД в детском и подростковом возрасте (соответственно, 55,6% vs 25,3%, p=0,02). МС у больных АГ с детского и подросткового возраста встречался в два раза чаще, по сравнению с группой больных АГ, не имевших повышения АД в детском и подростковом возрасте (соответственно, 51,8% vs 25,9%, p=0,05) (рис. 2).

Чтобы выяснить комплексное влияние генетических факторов на российскую популяцию, нами проведено сравнение вариантов полиморфизма генов системы РААС (АПФ, рецепторов к АТ-II, ангиотензиногена), эндотелиальной NO-синтазы у больных АГ молодого возраста — до 35 лет, с анамнезом АГ и без такового с детских лет (табл. 3).

Генотип D/D гена АПФ (*ACE*) встречался достоверно чаще в группе больных АГ, по сравнению с группой контроля — 8 (29,6%) против 2 (8%), p=0,04. Также генотип D/D достоверно чаще встречался у больных АГ с СДАГ, по сравнению с пациентами из данной группы с ИСАГ: 8 (40%) против 0, p=0,01.

Таблица 2

Показатели измерения офисного АД и СМАД у больных АГ, имевших и не имевших повышенное АД в детском и подростковом возрасте

Показатель	Группа контроля n=26	Больные АГ, не имевшие гипертонию в детском и подростковом возрасте, n=27	Больные АГ с детского и подросткового возраста, n=27	p
САД в плечевой артерии, мм рт.ст.	117,6±11,8	149,1±8,5	146,9±5,8	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, p_3 н/д
ДАД в плечевой артерии, мм рт.ст.	72,9±8,5	90,9±9,9	86,2±10,6	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, p_3 н/д
Среднее САД/24 мм рт.ст.	119,6±7,9	139,9±7,1	136,8±6,6	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, p_3 н/д
Среднее ДАД/24 мм рт.ст.	71,3±4,8	83,3±8,9	77,2±6,9	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, $p_3<0,05$
Среднее САД/день мм рт.ст.	125±6,7	144,3±6,7	141,5±7,6	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, p_3 н/д
Среднее ДАД/день мм рт.ст.	75,5±5,2	87,1±8,7	81,5±7,8	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, $p_3<0,05$
Среднее САД/ночь мм рт.ст.	108,3±7,3	128,2±9,0	125,6±8,5	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, p_3 н/д
Среднее ДАД/ночь мм рт.ст.	61,1±5,4	74,7±10,7	67,7±8,7	$p_1<0,05$, $p_2<0,05$, $p_3<0,05$

Примечание: p_1 — достоверность различия показателей между группой контроля и больными АГ без анамнеза, гипертонии в детском и подростковом возрасте, p_2 — достоверность различия показателей между группой контроля и больных АГ с детского и подросткового возраста, p_3 — достоверность различия показателей между группами больных АГ.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

При исследовании полиморфизма гена рецептора ангиотензина II (тип 1) генотип А/А достоверно чаще встречался в группе контроля, по сравнению с группой больных АГ — 19 (76%) vs 13 (48,1%), $p=0,03$, также генотип А/С достоверно чаще встречался в группе больных АГ по сравнению с контрольной группой — 5 (20%) vs 13 (48,1%), $p=0,03$. Частота С-аллеля в вышеуказанном полиморфизме была выше в группе больных АГ — 18,5%, чем в группе контроля 9,3% ($p=0,05$).

При изучении полиморфизма гена ангиотензиногена (Thr174Met) генотип Т/Т достоверно чаще встречался в группе больных АГ с детского и подросткового возраста — 19 (79,1%), по сравнению с группой исследуемых больных АГ — 13 (48,1%), $p=0,02$; генотип Т/М достоверно чаще выявлялся в группе больных АГ — 14 (51,8%), чем в группе страдающих АГ с детского и подросткового возраста — 5 (20,8%), $p=0,02$; частота М-аллеля достоверно больше была в группе больных АГ — 17,2%, по сравнению с группой больных АГ с детского и подросткового возраста ($p=0,04$). При исследовании других генетических полиморфизмов РААС и генов эндотелиальной NO-синтазы, достоверных различий между группами получено не было.

Обсуждение

Доминирующим вариантом АГ в обеих группах больных как при клиническом измерении, так и по результатам СМАД, является СДАГ. По данным разных работ распространенность ИСАГ и СДАГ у больных молодого возраста значительно отличается.

Так, по данным разных авторов, в структуре АГ распространенность ИСАГ среди мужчин до 40 лет значительно колеблется — от 2% до 16% [10].

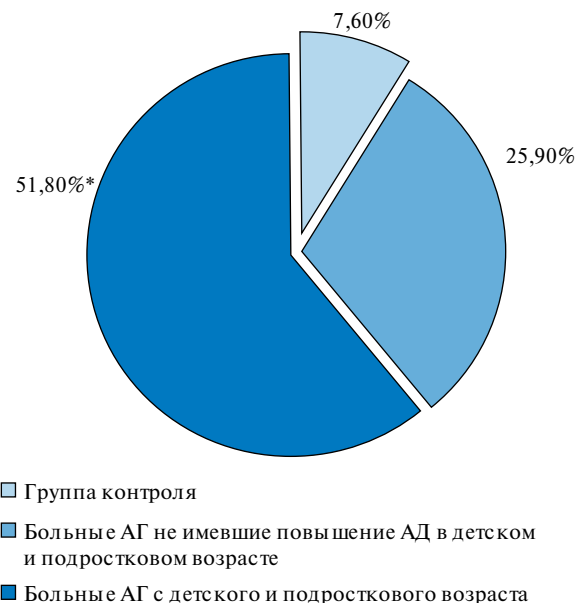


Рис. 2. Наличие метаболического синдрома у больных АГ, имевших и не имевших повышенное АД в детском и подростковом возрасте.

Примечание: * — $p=0,0004$ достоверное различие от группы контроля, $p=0,05$ различие между группами больных АГ.

По данным нашего исследования, у больных АГ с детского и подросткового возраста наиболее чаще выявлялось абдоминальное ожирение (55,6%) и МС (51,8%) по сравнению с группой больных АГ, не имевших повышение АД в детском и подростковом возрасте, и группой контроля, что, вероятно, оказало влияние на развитие и течение АГ. По данным исследования 1184 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет было выявлено, что ожирение, в том числе и абдоминальное, увеличивает риск развития АГ [11].

В нашем исследовании было проанализировано распределение полиморфизмов генов РААС и генов

Таблица 3

**Полиморфизм генов РААС и генов эндотелиальной NO-синтазы
у больных АГ, имевших и не имевших АГ с детского и подросткового возраста**

Показатель		Группа контроля n=25	Больные АГ n=27	Больные АГ с детского и подросткового возраста n=24	p
ACE, n (%)	I/I	10 (40)	6 (22,2)	8 (33,3)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	I/D	13 (52)	13 (48,1)	11 (45,8)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	D/D	2 (8)	8 (29,6)	5 (20,8)	$p_1=0,04$, p_2 н/д, p_3 н/д
AT1R (1166 A/C), n (%)	A/A	19 (76)	13 (48,1)	15 (62,5)	$p_1=0,03$, p_2 н/д, p_3 н/д
	A/C	5 (20)	13 (48,1)	9 (37,5)	$p_1=0,03$, p_2 н/д, p_3 н/д
	C/C	1 (4)	1 (3,7)	0	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
AGT Thr174Met (rs4762), n (%)	T/T	18 (72)	13 (48,1)	19 (79,1)	p_1 н/д, p_2 н/д, $p_3=0,02$
	T/M	7 (28)	14 (51,8)	5 (20,8)	p_1 н/д, p_2 н/д, $p_3=0,02$
	M/M	0	0	0	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
eNOS glu298Asp (rs179983), n (%)	G/G	16 (64)	20 (74)	13 (54,1)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	G/T	8 (32)	7 (25)	9 (37,5)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	T/T	1 (4)	0	2 (8,3)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
ADRB2 (GLN27GLU), n (%)	C/C	8 (32)	10 (37)	8 (33,3)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	C/G	14 (56)	11 (40,7)	13 (54,1)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	G/G	3 (12)	6 (22,2)	3 (12)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
ADRB2 (ARG16GLY), n (%)	A/A	5 (20)	4 (14,8)	3 (12)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	A/G	15 (60)	12 (44,4)	15 (62,5)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д
	G/G	5 (20)	11 (40,7)	6 (25)	p_1 н/д, p_2 н/д, p_3 н/д

Примечание: p_1 — достоверность различия показателей между группой контроля и больными АГ, не имевшие гипертонию в детском и подростковом возрасте, p_2 — достоверность различия показателей между группой контроля и больных АГ с детского и подросткового возраста, p_3 — достоверность различия показателей между группой больных АГ и больных АГ с детского и подросткового возраста.

Сокращения: ACE — ангиотензин-превращающий фермент, AGT — ангиотензиноген, AT1R — рецепторы ангиотензина II 1-го типа, ADRB2 — β 2 адренорецепторы, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза.

эндотелиальной NO-синтазы у больных АГ, имевших и не имевших повышенное АД в детском и подростковом возрасте, в сравнении с группой контроля.

В настоящее время накоплено много данных об ассоциации гена АПФ с АГ. При изучении генотипа D/D гена АПФ в нашей работе выявлено, что он встречался достоверно чаще в группе больных АГ, не имевших гипертонию в детском и подростковом возрасте, по сравнению с группой контроля. По данным литературы, носительство генотипа D/D ассоциируется с высоким АД, более тяжелым течением АГ, с развитием гипертрофических изменений левых отделов сердца. Генотип I/I в этом случае является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В то же время большое количество работ не подтверждают предположение о возможной связи полиморфизма гена АПФ с АГ [12].

Интересно, что генотип D/D в нашей работе встречался только у больных с СДАГ в данной группе. В рамках Фрамингемского исследования было обследовано большое количество людей и выявлено, что наличие D-аллеля гена АПФ ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин, особенно выражена связь D-аллеля с уровнем диастолического давления [13].

В данной работе при исследовании полиморфизма гена рецептора ангиотензина II (тип 1) генотип A/A достоверно чаще встречался в группе контроля,

по сравнению с группой больных АГ, не имевших гипертонию в детском и подростковом возрасте, также генотип A/C достоверно чаще встречался в группе больных АГ, не имевших гипертонию в детском и подростковом возрасте, по сравнению с группой контроля. Частота С-аллеля в вышеуказанном полиморфизме была выше в группе больных АГ, не имевших гипертонию в детском и подростковом возрасте, чем в группе контроля.

По данным литературы, носительство аллеля С может рассматриваться как фактор риска развития АГ [14].

По данным нашей работы, в группе больных АГ, не имевших повышение АД в детском и подростковом возрасте, по сравнению с группой больных АГ с детского и подросткового возраста, достоверно чаще встречается генотип T/M гена AGT. По данным литературы, отмечена взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензиногена с развитием АГ [15].

В настоящее время нет однозначного мнения по поводу роли и влияния генетических факторов на развитие и течение АГ. Крайне малочисленны сведения о роли структурного состояния генов РААС в манифестации АГ в раннем возрасте. Разноречивость представленных в литературе сведений о генетических детерминантах АГ, вероятно, определяется аналитическим характером большинства исследований и недостаточно четкой рандомизацией групп обследуемых. Это предопределяет необходимость

проведения дальнейших молекулярно-генетических исследований и выяснение их вклада в формирование наследственной предрасположенности к АГ.

Интересен тот факт, что у больных АГ с детского и подросткового возраста достоверно чаще встречалось абдоминальное ожирение и метаболический синдром, в то время как у пациентов с АГ, не страдавших гипертонией с детского и подросткового возраста, преобладают генетические факторы, что, вероятно, повлияло на формирование и течение АГ у данных групп, страдающих АГ.

Литература

1. Shal'nova SA, Balanova JuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and treatment efficacy in the population of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology* 2006; 4: 45-50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; 4: 45-50).
2. Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, et al. Guidelines on the cardiovascular diseases prevention in childhood and adolescence. *Russian Journal of Cardiology* 2012; 6 (98): Suppl. 1. Russian (Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. и др. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. *Российский кардиологический журнал* 2012; 6 (98): приложение 1.)
3. Bevers G, Lip G, O'Brien E. Arterial hypertension. M.: Publishing house "Binom"; 2005; p. 176. Russian Биверс Г, Лип Г, О'Брайен Э. Артериальная гипертония. М.: Издательство "Бином", 2005; с. 176.
4. Chazova IE, Oshhepkova EV, Zhernakova JuV, et al. Guidelines for the management of patients with metabolic syndrome. *Cardiology vestnik* 2014; 1: том IX (XXI): 4-57. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. *Кардиологический вестник* 2014; 1: том IX (XXI): 4-57).
5. Chioloro A, Cachat F, et al. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J. of Hypertens* 2007; 25: 2209-17.
6. Schmieder R, Hilgers K, Schlaich M, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 7: 369(9568):1208-19.
7. Miyama N, Hasegawa Y, Suzuki M, et al. Investigation of Major Genetic Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Subjects with Young-Onset Hypertension Selected by a Targeted-Screening System at University. *Clin Exp Hypertension* 2007; 29(1): 61-7.
8. Juhola J, Oikonen M, Magnussen CG. Childhood physical, environmental, and genetic predictors of adult hypertension: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2012; 126(4): 402-9.
9. Li L, Law C, Power C. Body mass index throughout the life course and blood pressure in mid-adult life: a birth cohort study. *J Hypertens* 2007; 25: 1215-23.
10. Hulsen HT, Nijdam ME, Bos WJ, et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens*. 2006; 24(6): 1027-32.
11. Cheng H, Yan YK, Duan JL, et al. Association between obesity in childhood and hypertension incidence: a prospective cohort study. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2011; 45(8): 696-701.
12. Shevchenko OV, Svistunov AA, Borodulin VB, et al. Genetic basis of the pathogenesis of essential hypertension. *Saratov Journal of Medical Scientific* 2011; 7, 1: 83-7. Russian (Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б. и др. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертонии. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7, 1: 83-7).
13. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS, et al. Genomewide linkage analysis of Weight Change in the Framingham Heart Study. *J. Clin. endocrinol. Metab*. 2005; 15: 3197-3201.
14. Chandra S, Narang R, Sreenivas V, et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PLoS One*. 2014;9(7):e101502. doi: 10.1371/journal.pone.0101502. eCollection 2014.
15. Mohana VU, Swapna N, Surender RS, et al. Gender-related association of *AGT* gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension-a case-control study. *Clin Exp Hypertens*. 2012; 34(1): 38-44.

Остается не до конца ясным вопрос, какие все-таки основные механизмы отвечают за возраст манифестации АГ и клиническое течение у больных АГ молодого возраста в зависимости от возраста возникновения заболевания.

Исходя из обсуждаемых вопросов, открываются новые аспекты в изучении АГ и риска ее возникновения у лиц молодого возраста с целью выявления среди них групп с повышенным риском развития ССЗ, а также проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Артамонова Г. В.

Цель. Анализ профессиональной обусловленности интегрального показателя факторов риска артериальной гипертензии (ФРАГ) работающего населения.

Материал и методы. В зависимости от условий труда 4800 работников предприятий и учреждений Кемеровской области сгруппированы в 11 профессиональных групп. Для интегральной оценки ФРАГ предложен метод расчета нагрузки ФРАГ, как суммы произведений относительных рисков 17 факторов сердечно-сосудистого риска со значимостью данных факторов в вероятности развития артериальной гипертензии (АГ). Также рассчитывался относительный риск АГ в профессиональных группах; в качестве референсной группы рассматривалась вся выборка (все профессии).

Результаты. По сравнению с общей выборкой 3 профессиональные группы характеризуются высокими нагрузками ФРАГ, в 1 профессии значения нагрузки ФРАГ средние, остальные профессиональные группы характеризуются значительно более низкой нагрузкой ФРАГ. Ранги рисков развития АГ соответствуют рангам нагрузки ФРАГ в профессиональных группах, снижение значений нагрузки ФРАГ сопровождается снижением относительного риска АГ. Корреляционный анализ между рисками развития АГ и нагрузкой ФРАГ в профессиональных группах показал положительную сильную связь, коэффициент корреляции составил 0,83, при $p=0,0018$.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют об однонаправленной зависимости нагрузки ФРАГ и рисков развития АГ от условий трудовой деятельности. Максимальные значения нагрузки ФРАГ и риски АГ наблюдаются преимущественно в профессиональных группах с незначительной тяжестью трудовой деятельности и уровнями воздействия физических факторов производственной среды, что, по-видимому, отражает влияние профессионального отбора на состояние здоровья работников. Использование представленного метода интегральной оценки ФРАГ возможно на других профессиональных группах и в других условиях формирования общей выборки (географических, социально-экономических, экологических), а также с другими наборами исследуемых факторов сердечно-сосудистого риска.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 38–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-38-42>

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, условия труда.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Максимов С. А.* — к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Скрипченко А. Е. — к.м.н., в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, заведующий отделом оптимизации медицинской помощи, заместитель директора по научной работе.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m1979sa@yandex.ru

ФРАГ — факторы риска артериальной гипертензии, АГ — артериальная гипертензия, ФССР — факторы сердечно-сосудистого риска, ОТП — обслуживающий и технический персонал, ШРСЗ — шахтовые руководители среднего звена, МПТ — машинисты подземной техники, ГП — горнорабочие подземные, ЭП — электрослесари подземные, МГУ — машинисты горных установок, МКТ — машинисты карьерной техники, РТНТ — работники тяжелого неквалифицированного труда, ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена 13.03.2014

Рецензия получена 17.03.2014

Принята к публикации 24.03.2014

INTEGRAL ASSESSMENT OF WORK-RELATED ARTERIAL HYPERTENSION RISK FACTORS

Maksimov S. A., Skripchenko A. E., Artamonova G. V.

Aim. To analyze professional predisposition of an integral parameters of arterial hypertension risk factors (AHRF) in economically active citizens.

Material and methods. According to the working conditions we grouped 4800 workers of Kemerovo region into 11 professional groups. For integral assessment of AHRF we invented the calculation method of AHRF load as a summation of relative risks multiplications of 17 risk factors of cardiovascular risk with the significance of these factors for chances of arterial hypertension (AH) development. Also we calculated relative AH risk in professional groups; as a referent group we used the whole selection (all professions).

Results. In comparison with the whole selection 3 groups have the highest loads of AHRF; in one profession there are moderate AHRF loads and the other groups show significantly less load of AHRF. Ranges of the risks of AH development relate to the ranges of AHRF ranges in professional groups, the decrease of AHRF is followed by the decrease of relative risk of AH. Correlation analysis of AH development risks and AHRF load in professional groups showed positive strong relationship with coefficient 0,83 with $p=0,0018$.

Conclusion. The results of the study witness the one directional relationship of AHRF load and AH development risks from working conditions. Maximum values of AHRF load and AH risks are mostly shown in professional groups with no significant labor levels and levels of working environment influence, that is, it seems, reflects a selection influence on workers health. Usage of the integral AHRF method is possible for other professional groups and with another conditions of general selection forming (geographic, social and economic, ecological) as another selections of the cardiovascular risk factors selections.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 38–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-38-42>

Key words: cardiovascular risk, arterial hypertension, working conditions.

SRI of Complex Cardiovascular Diseases Problems of SD RAMS, Kemerovo, Russia.

Трудовая деятельность, как важная составляющая часть жизни индивида, представляет определенный интерес в популяционной кардиологии. Воздействие на работника различных производственных факторов может обуславливать соответствующие негативные, либо

протективные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать профессиональные воздействия в качестве независимых факторов сердечно-сосудистого риска (ФССР) [1]. Кроме того, не вызывает сомнений опосредованное воздействие

условий труда на сердечно-сосудистую систему за счет влияния на распространенность традиционных ФССР [2]. Данное опосредованное влияние является важным, если не важнейшим элементом связи между условиями труда и сердечно-сосудистой патологией. В подавляющем большинстве исследований профессиональных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний помимо прямого воздействия условий труда, проводится анализ профессиональной обусловленности ФССР [3-4].

ФССР, особенно предполагаемые, включают в себя значительное число биологических, социальных, поведенческих, физиологических, биохимических характеристик человека [5-6]. Многообразие ФССР позволяет более полно охарактеризовать возможные риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, но, с другой стороны, усложняет проведение научного исследования. Анализ распространенности многочисленных ФССР в профессиональных группах не дает интегральной информации о потенциальном суммарном риске развития сердечно-сосудистой патологии.

Существующие в настоящее время модели оценки суммарного сердечно-сосудистого риска, во-первых, позволяют рассматривать лишь небольшое фиксированное количество ФССР (Фрамингемская шкала и SCORE — 5 показателей, PROCAM — 9) [7-8]. В то время как многие исследования профессиональной обусловленности ФССР требуют анализа значительно большего их количества, а также факторов, не учтенных в данных моделях. Во-вторых, применяемые модели характеризуют конкретные конечные точки сердечно-сосудистого риска: 10-летний прогноз смертельных и несмертельных случаев ИБС, развитие осложнений ИБС, прогноз смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом. Естественно, что при изучении других конечных точек, например, артериальной гипертензии (АГ), использование прогностических шкал в качестве суммарной оценки сердечно-сосудистого риска сомнительно.

Вследствие указанных трудностей оценка различий интегрального показателя ФССР и его связи с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний в профессиональных группах зачастую не проводится. Соответствующие исследования ограничиваются анализом различий распространенности каждого из ФССР. В случае, если в исследовании участвуют сразу несколько профессиональных групп, их гетерогенность по распространенности различных ФССР в еще большей степени затрудняет возможности интегрально оценить различия в профессиональной обусловленности ФССР.

Целью данного исследования явился анализ профессиональной обусловленности интегрального показателя факторов риска АГ (ФРАГ) работающего населения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 4800 работников промышленных предприятий и служащих государ-

ственных и частных учреждений Кемеровской области. Выборка сформирована методом случайного отбора. На основании характера труда и особенностей производственных вредностей выделено 11 профессиональных групп: служащие (301), руководители (248), обслуживающий и технический персонал (ОТП, 475), шахтовые руководители среднего звена (ШРСЗ, 315), машинисты подземной техники (МПТ, 337), горнорабочие подземные (ГП, 938), электрослесари подземные (ЭП, 381), машинисты горных установок (МГУ, 234), машинисты карьерной техники (МКТ, 560), механики и слесари (673), работники тяжелого неквалифицированного труда (РТНТ, 338).

Все инструментальные и биохимические показатели определяли по стандартным методикам. Идентификация АГ и ФРАГ проводилась в соответствии с современными российскими и зарубежными рекомендациями.

АГ диагностировалась при уровне систолического артериального давления, равном 140 мм рт.ст., и/или диастолическом артериальном давлении, равном 90 мм рт.ст. и выше, или при наличии нормального артериального давления у лиц, принимающих гипотензивные препараты в момент обследования или в течение предыдущих двух недель.

В качестве ФРАГ рассматривались: мужской пол работника, возраст старше 50 лет, отсутствие высшего образования, отсутствие семьи, низкий доход (по данным самооценки), пересаливание пищи. Курящими признавались лица, выкуривающие хотя бы 1 сигарету в день, употребление алкоголя определялось при среднем употреблении в месяц более 24 грамм этанола. Наличие ожирения определялось при индексе массы тела более 29 кг/м^2 , абдоминального ожирения — объеме талии более 102 см у мужчин и 88 см. у женщин, тахикардия — при пульсе более 80 в мин., повышенный уровень глюкозы — при более 7,0 ммоль/л, гиперхолестеринемия — при общем холестерине более 5,0 ммоль/л, гипертриглицеридемия — при более 1,7 ммоль/л, высокий уровень липопротеидов низкой плотности — при более 3,0 ммоль/л, низкий уровень липопротеидов высокой плотности — при менее 1,0 ммоль/л, высокий уровень индекса атерогенности — при значениях более 3,0.

Обследование и анкетирование лиц, включенных в исследование, проводилось в соответствии с этическими стандартами локального биоэтического комитета НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”. Все респонденты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки профессиональной обусловленности ФРАГ рассчитывался показатель нагрузки ФРАГ, состоящий из двух компонентов: распространенность ФРАГ в профессиональных группах по сравнению с распро-



Рис. 1. Значимость ФРАГ в вероятности развития АГ.

страненностью по всей выборке, а также значимость данных ФРАГ в вероятность развития АГ. Соотношение распространенности ФРАГ в профессиональных группах с распространенностью по всей выборке рассчитывалось как относительный риск, в качестве референсной группы рассматривалась вся выборка.

Для определения значимости ФРАГ в вероятность развития АГ использовались деревья классификации. Значимость ФРАГ определялась для всей выборки. При использовании деревьев классификации применялся метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Остановка ветвления производилась по правилу отсечения по ошибке классификации, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки — 1,0.

Показатель нагрузки ФРАГ в профессиональной группе рассчитывался как сумма произведений относительных рисков ФРАГ со значимостью соответствующих ФРАГ в вероятность развития АГ по следующей формуле:

Нагрузка ФРАГ = $\sum (RR \times C)_n$, где: RR — относительный риск ФРАГ в профессиональной группе; C — значимость ФРАГ в вероятность развития АГ в целом по выборке, в у.е.

Например, в профессиональной группе относительный риск ФРАГ составляет: возраст старше 50 лет (RR_1) — 1,03, мужчины (RR_2) — 0,27, не высшее образование (RR_3) — 0,21 и т.д. Значимость ФРАГ в целом по выборке составляет: возраст старше 50 лет (C_1) — 78 у.е., мужчины (C_2) — 24 у.е., не высшее образование (C_3) — 28 у.е. и т.д. Значение нагрузки ФРАГ в данной профессиональной группе будет рассчитано как:

Нагрузка ФРАГ = $RR_1 \times C_1 + RR_2 \times C_2 + RR_3 \times C_3 + \dots + RR_n \times C_n$ = $1,03 \times 78 + 0,27 \times 24 + 0,21 \times 28 + \dots + RR_n \times C_n$

При определении относительного риска артериальной гипертензии в профессиональных группах рассчи-

тывался 95% доверительный интервал (ДИ), в качестве референсной группы также рассматривалась вся выборка.

Связь относительного риска АГ и нагрузки ФРАГ определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень статистической значимости и p -уровень для выбора переменной ветвления (для деревьев классификации) принимались за 0,05.

Результаты

Анализ вклада ФРАГ в вероятность развития АГ показал, что наиболее оптимальная модель зависимости АГ от ФРАГ включает в себя 2 предиктора. На первом уровне выборка дифференцируется на группы больных АГ и здоровых с учетом наличия/отсутствия ожирения. На втором уровне лица без ожирения дифференцируются на больных АГ и здоровых на основании возраста.

Анализ соотношения наблюдаемых и предсказанных объектов свидетельствует о правильности прогноза развития АГ в 74,0% случаев. Диагностическая чувствительность модели составляет 59,4%, диагностическая специфичность — 78,6%, предсказательная значимость положительного теста — 46,5%, предсказательная значимость отрицательного теста — 86,1%. Следовательно, данная модель хорошо предсказывает отсутствие АГ, тогда как наличие АГ — довольно посредственно. В целом, качество модели среднее.

По рангу максимальная значимость в вероятности развития АГ отмечается по фактору “ожирение” — 100 у.е., далее в порядке убывания следуют “возраст старше 50 лет” — 78 у.е., “гиперхолестеринемия” — 71 у.е., “абдоминальное ожирение” — 63 у.е., “гипертриглицеридемия” — 51 у.е., “липопротеиды низкой плотности” — 46 у.е. и “индекс атерогенности” — 45 у.е. (рис. 1). Ранговая значимость остальных предикторов на уровень ниже и составляет от 2 до 33 у.е.

В профессиональных группах наблюдаются значительные различия значений относительного риска ФРАГ (табл. 1). Структура относительных рисков ФРАГ в профессиональных группах достаточно сложна и требует комплексной (интегральной) оценки.

По значениям относительного риска ФРАГ и значимости данных ФРАГ в вероятности развития АГ рассчитаны значения нагрузки ФРАГ в профессиональных группах (табл. 2). Значение нагрузки ФРАГ по всей выборке составляет 633.

В соответствии с рассчитанными показателями, 3 профессиональные группы характеризуются высокими нагрузками ФРАГ по сравнению с общей выборкой: у ОТП суммарная нагрузка достигает 709 или в 1,12 раз выше, чем в общей выборке; у руководителей — соответственно 698 или в 1,10 раза; у механиков — соответственно 692 или в 1,09 раза. Несколько ниже по сравнению с общей выборкой значения нагрузки ФРАГ наблюдаются у МКТ — 622 или в 1,02 раза ниже. Остальные профессиональные группы характеризуются значительно более низкой нагрузкой ФРАГ, в порядке сниже-

Таблица 1

Относительный риск распространенности ФРАГ в профессиональных группах

Факторы риска АГ	Относительный риск ФРАГ в профессиональных группах										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Возраст старше 50 лет	1,03	1,50	1,17	0,68	0,57	0,59	0,52	0,85	1,21	1,50	1,09
Мужчины	0,27	0,94	0,36	1,31	1,35	1,33	1,34	0,86	1,34	1,19	0,60
Не высшее образование	0,21	0,08	1,26	0,24	1,30	1,21	1,20	1,46	1,34	1,04	1,46
Отсутствие семьи	1,38	0,62	1,18	0,69	0,99	0,95	0,90	0,85	0,39	1,57	1,41
Низкий доход	0,76	0,33	1,36	0,49	0,80	0,81	1,07	0,89	1,00	1,05	1,76
Курение	0,69	0,69	1,06	0,84	1,08	1,01	0,92	1,48	1,05	0,97	1,07
Употребление алкоголя	1,01	1,02	1,01	0,98	1,09	1,02	1,03	0,93	0,98	1,05	0,98
Пересаливание пищи	1,08	0,91	0,74	1,06	0,94	0,98	0,97	1,26	1,00	0,80	1,08
Ожирение	1,00	1,39	1,33	0,98	0,67	0,83	0,94	0,87	1,07	1,08	0,76
Абдоминальное ожирение	0,80	1,33	0,95	1,45	0,75	0,86	1,06	1,01	1,00	1,11	0,78
Тахикардия	1,05	0,73	0,98	1,25	1,97	1,35	1,22	1,02	0,52	0,99	1,12
Повышенный уровень глюкозы	0,93	1,11	1,00	0,69	1,16	0,73	0,85	0,55	2,05	1,33	0,82
Гиперхолестеринемия	1,02	1,28	1,20	0,82	0,85	0,77	0,74	1,01	1,08	1,01	0,85
Гипертриглицеридемия	0,82	1,30	1,27	0,92	1,34	1,05	1,20	0,88	0,99	1,19	0,77
Высокий уровень ЛПНП	0,98	1,20	0,73	0,99	0,99	0,86	0,95	1,14	1,05	0,97	1,05
Низкий уровень ЛПВП	0,91	1,39	1,85	0,78	0,91	0,62	0,75	0,52	0,30	1,31	0,82
Высокий уровень индекса атерогенности	1,15	1,02	1,34	0,85	0,97	0,80	0,93	0,78	0,70	1,05	1,01

Примечание: 1 — служащие, 2 — руководители, 3 — ОТП, 4 — ШРСЗ, 5 — МПТ, 6 — ГП, 7 — ЭП, 8 — МГУ, 9 — МКТ, 10 — механики, 11 — РТНТ.

Сокращения: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

ния: РТНТ — 598 или в 1,06 раза ниже, МГУ — 578 или в 1,10 раза, служащие — 571 или в 1,11 раза, ЭП — 563 или в 1,12 раза, МПТ — 559 или в 1,13 раза, ШРСЗ — 544 или в 1,16 раза, ГП — 524 или в 1,21 раза.

Ранги рисков развития АГ в целом соответствуют рангам нагрузки ФРАГ в профессиональных группах. Наиболее высокий и статистически значимый относительный риск развития АГ наблюдается у руководителей, МКТ, механиков и ОТП, то есть в профессиональных группах, характеризующихся максимальными значениями нагрузки ФРАГ. Снижение значений нагрузки ФРАГ сопровождается снижением относительного риска АГ.

Корреляционный анализ между рисками развития АГ и нагрузкой ФРАГ в профессиональных группах показал положительную сильную связь, коэффициент корреляции составил 0,83, при $p=0,0018$ (рис. 2).

Уравнение регрессии следующее (p -уровень свободного члена равен 0,061):

$Y = -0,9632 + 0,0032 \times X$, где: Y — относительный риск развития АГ; X — нагрузка ФРАГ в профессиональной группе.

Данное уравнение регрессии свидетельствует об увеличении риска развития (распространенности) АГ в профессиональной группе на 0,0032 при увеличении нагрузки ФРАГ на каждую единицу.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют об однонаправленной зависимости нагрузки ФРАГ и рисков развития АГ от условий трудовой деятельности. Это может отражать два, схожих по своей сути, процесса. С одной стороны, воздействие производственных факторов может обуславливать независимое изменение как нагрузок ФРАГ, так и рисков АГ. С другой стороны,

Таблица 2

Показатель нагрузки ФРАГ и относительного риска АГ в профессиональных группах

Профессиональная группа		Нагрузка ФРАГ Риск АГ	Относительный риск АГ 95% ДИ	
1	Служащие	571	1,09	0,95-1,26
2	Руководители	698	1,38	1,21-1,57
3	ОТП	709	1,16	1,04-1,30
4	ШРСЗ	544	0,84	0,70-0,99
5	МПТ	559	0,77	0,65-0,92
6	ГП	524	0,67	0,60-0,76
7	ЭП	563	0,63	0,52-0,75
8	МГУ	578	0,95	0,80-1,13
9	МКТ	622	1,30	1,19-1,43
10	Механики	692	1,25	1,15-1,37
11	РТНТ	598	0,91	0,78-1,06

условия труда могут воздействовать на ФРАГ, которые, в свою очередь, обуславливают соответствующие риски АГ. Литературные данные свидетельствуют о преимущественной сочетанности данных процессов [3, 9-10].

С ухудшением условий труда в профессиональных группах наблюдается тенденция снижения нагрузки ФРАГ и риска развития АГ. Максимальные значения нагрузки ФРАГ и риски АГ наблюдаются преимущественно в профессиональных группах с незначительной тяжестью трудовой деятельности и уровнями воздействия физических факторов производственной среды (шум, вибрация, параметры микроклимата, освещенность, аэрозоли). Это, в первую очередь, относится к ОТП, руководителям и, в определенной степени, к механикам. В то же время, МГУ и служащие, условия труда которых сравнительно благоприятны, занимают средние ранговые места по значениям нагрузки ФРАГ

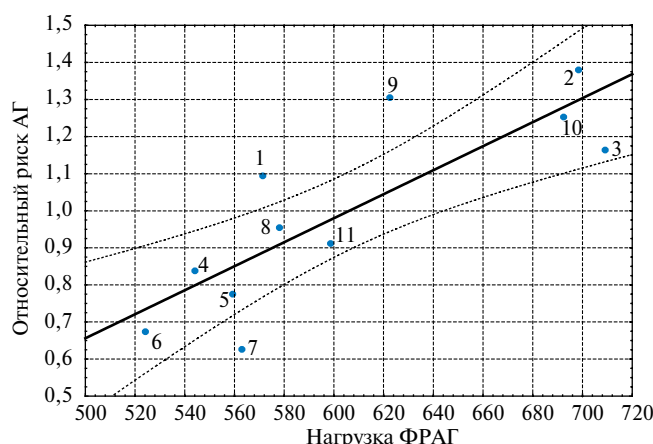


Рис. 2. Прямая регрессии относительного риска АГ и нагрузки ФРАГ.

Примечание: номера на графике соответствуют номеру профессиональной группы из таблицы 2.

и рискам АГ, что свидетельствует об условности выявленной тенденции. Ряд исследований подтверждает тенденции снижения распространенности ФССР и сердечно-сосудистой патологии в условиях неблагоприятного воздействия производственных факторов [4, 11-12]. Данное явление рассматривается как эффект здорового рабочего, отражающий организованный и/или неорганизованный профессиональный отбор более здоровых работающих в неблагоприятных условиях труда, что сопровождается улучшением показателей состояния здоровья, по сравнению с более благоприятными условиями труда или с населением в целом [13-14].

Рассчитанные нагрузки ФРАГ основываются на распространенности ФССР в конкретных профес-

сиональных группах и на вкладе данных ФССР в риски развития АГ. Использование данной методологии возможно на других профессиональных группах и в других условиях формирования общей выборки (географических, социально-экономических, экологических). Кроме того, в зависимости от целей исследования и имеющихся данных возможно изменение набора исследуемых ФССР.

Заключение

1. Риски распространенности ФРАГ в профессиональных группах и значимость ФРАГ в вероятности развития АГ в целом по выборке позволяют рассчитать нагрузку ФРАГ, представляющую собой интегральную оценку факторов сердечно-сосудистого риска.

2. Условия труда ОТП, руководителей и механиков определяют преимущественно высокую распространенность ФССР, которая характеризуется значительной нагрузкой ФРАГ, превышающей значения по всей выборке в 1,09-1,12 раза.

3. Показатель нагрузки ФРАГ положительно и сильно (коэффициент корреляции равен 0,83) связан с риском развития АГ в профессиональных группах. При его увеличении на единицу риск развития АГ в профессиональной группе увеличивается на 0,0032.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках проекта проведения научных исследований "Разработка и внедрение системы первичной и вторичной профилактики артериальной гипертензии у работников угольных предприятий", проект №12-06-00107.

Литература

1. Cardiovascular system at action of professional factors. Editor Konchalovskoj NM. M.:Medicina; 1976. Russian (Сердечно-сосудистая система при действии профессиональных факторов. Под ред. Н.М. Кончаловской. М.:Медицина; 1976).
2. Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, et al. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104: 636-68.
3. Shogenova AB., Jel'garov AA, Murtazov AM, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular diseases at law enforcement officers. Occup Med Ind Ecology 2010; 11: 7-12. Russian (Шогенова А.Б., Эльгаров А.А., Муртазов А.М., и др. Метаболический синдром и риск сердечно-сосудистых заболеваний у сотрудников правоохранительных органов. Медицина труда и промышленная экология 2010; 11: 7-12).
4. Zinenko GM, Petrichenko SI, Miroshnikov MP, et al. Features of prevalence of cardiological pathology among specialists of geological branch. Occup Med Ind Ecology 2005; 1: 8-14. Russian (Зиненко Г.М., Петриченко С.И., Мирошников М.П. и др. Особенности распространенности кардиологической патологии среди специалистов геологической отрасли. Медицина труда и промышленная экология. 2005; 1: 8-14).
5. Poteshkina NG. Salt consumption, arterial hypertension and risk of development of cardiovascular diseases. Part I. Russ J Cardiol 2011; 3: 87-95. Russian (Потешкина Н.Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть I. Российский кардиологический журнал 2011; 3: 87-95).
6. Volkov VS, Tofilo AP. Etiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 7: 105-11. Russian (Волков В.С., Тофило А.П. Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 7: 105-11).
7. Osipova IV, Antropova ON, Vorob'eva EN, et al. The assessment of total coronary risk at persons, whose profession is connected with a stress. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 6: 33-7. Russian (Осипова И.В., Антропова О.Н., Воробьева Е.Н. и др. Оценка суммарного коронарного риска у лиц, чья профессия связана со стрессом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6: 33-7).
8. Karamnova NS, Kalinina AM, Grigorjan CA, et al. Prevalence of the factors forming total cardiovascular risk among medical workers of primary link of health care. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 6: 54-8. Russian (Карамнова Н.С., Калинина А.М., Григорян Ц.А. и др. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6: 54-8).
9. Shal'nova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Health of the Russian doctors. Kliniko-epidemiologicheskij analiz. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 6: 28-32. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6: 28-32).
10. Ereniev SI, Zahar'eva SV. Risk factors of development of cardiovascular diseases at workers of the main professions of machine-building enterprise. Klinicheskaya Meditsina 2006; 8: 31-4. Russian (Ерениев С.И., Захарьева С.В. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников основных профессий машиностроительного предприятия. Клиническая медицина 2006; 8: 31-4).
11. Skrobbonja A, Kontosic I. Arterial hypertension in correlation with age and body mass index in some occupational groups in the harbour of Rijeka, Croatia. Ind Health 1998; 36: 312-7.
12. Maksimov SA, Artamonova GV. Role of professional selection in prevalence of arterial hypertension: "effect of the healthy / unhealthy worker". Vestnik RAMN 2013; 9: 37-41. Russian (Максимов С.А., Артамонова Г.В. Роль профессионального отбора в распространенности артериальной гипертензии: "эффект здорового/нездорового рабочего". Вестник РАМН 2013; 9: 37-41).
13. Arrighi HM, Hertz-Picciotto I. The evolving concept of the healthy worker survivor effect. Epidemiology 1994; 5: 189-96.
14. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. Occup Environ Med 2007; 64: 562-8.

ГОРМОН РОСТА И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Мангилева Т. А.

Цель. Сравнить концентрацию гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, а также особенности метаболизма углеводов и жиров у больных с АГ первой степени и обследованных без повышения АД. Выявить зависимость указанных показателей от выраженности ожирения и пола обследованных.

Материал и методы. Утром натощак определяли содержание гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, инсулина, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов и С-реактивного белка у 43 пациентов с артериальной гипертензией первой степени с наличием избыточной массы тела (18 человек) или ожирения (25 человек), а также у 31 обследованного с оптимальным или нормальным артериальным давлением с избыточной (15 человек) или нормальной (16 человек) массой тела.

Результаты. Содержание гормона роста и его эффектора — инсулиноподобного фактора роста было ниже ($p < 0,05$), а индекс массы тела выше ($p < 0,001$) у пациентов с повышенным артериальным давлением, чем в группе контроля. В основной группе также отмечалась более высокая концентрация инсулина, общего холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка. При сопоставлении показателей только у обследованных с избыточной массой тела с повышенным и нормальным артериальным давлением все различия (за исключением концентрации гормона роста) нивелировались. Сравнение вышеназванных параметров у больных с артериальной гипертензией с наличием и отсутствием ожирения также не выявило межгрупповых различий.

Не обнаружено влияние полового диморфизма на секрецию гормона роста и инсулиноподобного фактора роста, а также показатели обмена жиров и углеводов. Для обследованных из верхнего терциля по уровню инсулиноподобного фактора роста было характерно более высокое диастолическое артериальное давление, чем в нижнем терциле.

Заключение. Снижение концентрации гормона роста и инсулиноподобного фактора роста, а также изменения метаболизма жиров и углеводов характерны для комбинации артериальной гипертензии первой степени и ожирения, тогда как изолированное повышение артериального давления или развитие ожирения не оказывают существенного влияния на эти параметры.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 43–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-43-48>

Ключевые слова: гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, артериальная гипертензия, ожирение.

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУВО Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

Мангилева Т. А. — к. м. н. доцент кафедры внутренней медицины № 1.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elnego@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГР — гормон роста, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИФР — инсулиноподобный фактор роста, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, HOMA-IR — инсулинорезистентность.

Рукопись получена 08.06.2014

Рецензия получена 17.06.2014

Принята к публикации 24.06.2014

GROWTH HORMONE AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR IN ADULTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Mangileva T. A.

Aim. To compare the concentration of growth hormone, insulin-like growth factor and the specifics of carbohydrate and lipid metabolism in AH patients of the 1st grade and the persons without elevated BP, to reveal a relation of these values with obesity rate and with the gender.

Material and methods. Morning fasting blood was used for growth hormone, insulin-like growth factor, insulin, glucose, total cholesterol, high and low density lipoprotein cholesterol, triglycerides and C-reactive protein measurement in 43 patients with arterial hypertension of the 1st grade with overweight (18 persons) or obesity (25 persons), and in 31 participant with optimal and normal blood pressure with overweight (15 persons) or normal body mass.

Results. The level of growth factor and its effector — insulin-like growth factor was lower ($p < 0,05$) and body mass index was higher ($p < 0,001$) in patients with increased blood pressure than in controls. In the main group also there was higher insulin concentration, higher total cholesterol, triglycerides and C-reactive protein. In comparison of two parameters only for the participants with excess body mass and high or normal blood pressure (excluding growth hormone concentration) all differences disappeared. Comparison of the two parameters mentioned in patients with arterial hypertension with and without obesity also did not reveal intergroup differences.

We did not find gender dimorphism influence on the growth hormone and insulin-like growth factor secretion as well, as on the changes of lipid and carbohydrate metabolism. For the participants from the upper tercile by the level of insulin-like growth factor it was more common to have higher diastolic pressure than in lower tercile.

Conclusion. The decrease of growth hormone concentration and insulin-like growth factor, as the changes in lipid and carbohydrates metabolism are common for the combination of 1st grade arterial hypertension and obesity, although isolated blood pressure increase or the development of obesity does not influence these parameters significantly.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 43–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-43-48>

Key words: growth hormone, insulin-like growth factor, arterial hypertension, obesity.

Medical Academy n. a. C. I. Georgievsky of FSAOIH Crimean Federal University n. a. V. I. Vernadsky, Simferopol, Russia.

Рост артериального давления (АД) является ведущим, но далеко не единственным проявлением артериальной гипертензии (АГ). Ему сопутствует комплекс метаболических и гемодинамических рас-

стройств, важную роль среди которых играют нарушения углеводного и жирового обмена. Наряду с инсулином в регуляции метаболизма углеводов и жиров участвует ряд других гормонов, среди кото-

рых заслуживают внимания гормон роста (ГР) и его основной эффектор — инсулиноподобный фактор роста (ИФР).

Если инсулин доминирует перипрандиально, то ГР является первостепенным гормоном при голодании и стрессе, когда он стимулирует высвобождение и окисление свободных жирных кислот, что ведет к уменьшению окисления глюкозы и сохранению нежировой массы тела. Наиболее выраженным эффектом ГР является заметное усиление липолиза с высвобождением свободных жирных кислот, что подтверждается наличием ожирения при его дефиците и повышением нежировой массы тела при избытке гормона (акромегалии). ГР является антагонистом печеночных и периферических эффектов инсулина. Способность избыточного количества ГР индуцировать инсулинорезистентность в результате интерференции с сигналами инсулина на уровне IRS-1 PI-3-киназы важна для защиты организма от гипогликемии. Вместе с тем, его основной эффектор — ИФР обладает инсулиноподобным действием, не оказывая влияния на липолиз и липогенез. [1, 2].

ГР в печени активирует синтез ИФР, который на 50% гомологичен проинсулину и обеспечивает до 10% чувствительности к инсулину. Как инсулин, так и ИФР могут активировать рецепторы друг к другу, но обладают существенно меньшей степенью сродства к чужим рецепторам, нежели к своим. При метаболическом синдроме высокий уровень инсулина способствует снижению продукции ИФР печенью и тканями [3]. Инсулинорезистентность и метаболический синдром встречаются реже при более высокой концентрации ИФР. [4].

АГ регистрируется у 20-70% больных с акромегалией и 25-30% пациентов с дефицитом ГР. Непосредственно или опосредованно ГР участвует в регуляции АД и влияет на выраженность гипертрофии левого желудочка. Развитие АГ при избытке ГР связывают с увеличением объема плазмы, прямым воздействием на почки, изменением комплаенса артерий, повышением симпатической активности, инсулинорезистентностью и ночными апноэ. Гипертензию при дефиците ГР можно объяснить эндотелиальной дисфункцией и увеличением жесткости сосудов, а также повышением симпатической активности. Рост симпатической активности при обоих заболеваниях свидетельствует в пользу наличия U-образной кривой контроля АД в зависимости от концентрации ГР и ИФР [5].

ИФР участвует в регуляции АД, снижая резистентность сосудов за счет повышения синтеза NO эндотелием и гладкомышечными клетками, уменьшая приток внутриклеточного кальция и стимулируя активность Na-K-АТФазы [6]. Вместе с тем ИФР стимулирует рост кардиомиоцитов и гипертрофию миокарда, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к росту АД [7].

Многие исследователи отмечают отрицательную корреляцию уровня ИФР и распространенности АГ. Выявлено более частое развитие АГ и нарушений обмена глюкозы у обследованных с содержанием ИФР, близким к нижней границе нормы, чем при его высокой нормальной концентрации. Фрамингемское исследование подтвердило наличие отрицательной корреляции ИФР со средним АД, скоростью распространения пульсовой волны и коэффициентом отражения [7-10]. Однако в более ранних работах отмечалось повышение ИФР у больных с АГ, причем его содержание коррелировало с выраженностью гипертрофии левого желудочка [11, 12]. Неоднозначность доступных литературных данных требует дальнейшего исследования роли системы ГР/ИФР в регуляции АД и метаболических процессов при АГ.

Цель работы — сравнить концентрацию ГР и ИФР у больных с АГ первой степени и обследованных без повышения АД; сопоставить показатели метаболизма жиров и углеводов и выраженность системного воспаления у пациентов с АГ и без последней; проверить возможное влияние ожирения на уровень ГР и ИФР, а также наличие полового диморфизма факторов роста.

Материал и методы

В исследование включено 43 пациента в возрасте от 40 до 60 лет с впервые выявленной АГ первой степени и наличием избыточной массы тела или ожирения. Среди них у 1 (2%) больного имелось ожирение третьей степени, у 4 (9%) пациентов — второй степени, у 20 (47%) — первой степени и у 18 (42%) — избыточная масса тела. Контрольную группу составил 31 обследованный без повышения АД: 15 (48%) обследованных с избыточной и 16 (52%) — с нормальной массой тела.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по индексу Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Измерение офисного АД производили на обеих руках в положении сидя после 10-15 минут отдыха. Расчетный уровень АД для каждого пациента определяли как среднее АД на плече с более высоким его значением во время трех последовательных визитов к врачу. Всем обследованным измеряли рост, вес и окружность талии.

Вес, ИМТ и окружность талии были значительно выше у больных АГ ($p < 0,001$), по сравнению с обследованными без повышения АД. Группы не отличались по возрасту, росту и полу (табл. 1).

По данным ультразвукового исследования сердца, которое проводилось на аппарате HDI 4000 (Philips) по стандартной методике с использованием фазированного датчика с частотой 2-4 МГц, по формуле Devereux рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ): $ММЛЖ = 1,04 \times$

Таблица 1

Характеристика обследованных

Показатель	Контроль (n=31)	АГ (n=43)
Средний возраст (годы)	50,8±1,4	52,4±1,1
Количество мужчин, %	35%	42%
Рост (м)	1,66±0,01	1,68±0,02
Вес (кг)	70,9±1,9	87,4±2,4***
Окружность талии (см)	84,7±1,8	97,9±1,9***
Систолическое АД (мм рт.ст.)	117,6±1,8	147,1±1,9***
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	76,6±1,1	91,5±1,0***

Примечание: данные представлены в виде М±m; различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе: *** — p<0,001.

Сокращение: АД — артериальное давление.

$[(\text{ТМЖП} + \text{КДРЛЖ} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6$, где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Содержание инсулина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и гормона роста (ГР) в венозной крови, которую брали с 8 до 9 часов утра натощак, определяли с помощью иммуноферментного анализа на аппарате Stat Fax 2100 (США) с применением тест-систем DRG Diagnostics (Германия, США). Референтные значения для ГР составили менее 7 нг/мл, для ИФР — 80-300 нг/мл, для инсулина — 2-25 мкЕД/мл. Инсулинорезистентность рассчитывали по критерию НОМА-IR: $\text{НОМА-IR} = \frac{\text{Концентрация инсулина (мкЕД/мл)} \times \text{концентрацию глюкозы (ммоль/л)}}{22,5}$.

В исследование не включались больные с симптоматической АГ; пациенты с осложненным течением гипертонической болезни, в том числе, перенесшие инсульт, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, коронарную реваскуляризацию; больные с сахарным диабетом; болезнями почек; периферических артерий; выраженной ретинопатией; больные с сердечной недостаточностью выше второго ФК по классификации NYHA, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Для статистического анализа полученных результатов применяли программу Statistica 7. Сравнение средних величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента для данных, имевших нормальное распределение, и непараметрического критерия Манна-Уитни — при распределении, отличном от нормального. Проверку гипотезы соответствия данных нормальному закону распределения осуществляли с помощью критерия χ^2 по методу Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена. Результаты считали достоверными при уровне значимости p<0,05. Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартной ошибки среднего.

Результаты

Показатели обмена углеводов: уровень глюкозы натощак не отличался у больных с повышенным и нормальным АД, тогда как среднее содержание инсулина и индекса инсулинорезистентности были значительно выше у пациентов с АГ первой степени. Показатели обмена липидов: содержание триглицеридов и общего холестерина у пациентов основной группы превышало таковое в контрольной, межгрупповые различия уровня холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности

(ЛПВП и ЛПНП) обнаружены не были (табл. 2). ИММЛЖ, отражающий степень нагрузки на миокард и средняя концентрация С-реактивного белка, характеризующая выраженность системного воспаления, у больных с АГ были больше, чем в группе контроля (p<0,01).

Среди обследованных с АГ 58% составляли больные с ожирением, остальные имели избыточную массу тела; в контрольной группе 48% обследованных имели нормальную массу тела, а 52% — избыточную, что обусловило выраженные межгрупповые различия средней величины ИМТ и могло повлиять на полученные результаты. Поэтому на следующем этапе работы мы сравнили показатели углеводного и липидного обмена, выраженность системного воспаления и гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с АГ первой степени и нормальным АД при отсутствии межгрупповых различий ИМТ, включив в исследование в обеих группах только пациентов с избыточной массой тела.

После стандартизации по ИМТ исчезли межгрупповые различия показателей углеводного обмена — содержания инсулина в плазме натощак и индекса инсулинорезистентности, рассчитанного по методу НОМА, а также показателей метаболизма жиров — общего холестерина и триглицеридов. Сохранились, хотя и стали менее выраженными, различия ИММЛЖ у обследованных с повышенным и нормальным АД, тогда как разница средних значений содержания С-реактивного белка полностью нивелировалась. Концентрация ГР в плазме у больных с АГ первой степени была ниже, чем в контроле (p<0,05) как при наличии, так и при отсутствии межгрупповых различий ИМТ. Этому соответствовало снижение содержания ИФР у больных с повышенным АД (p<0,05), однако межгрупповые различия этого показателя нивелировались после стандартизации групп по ИМТ (табл. 2).

Сопоставление концентрации ГР (0,76±0,26 нг/мл и 0,76±0,18 нг/мл, p>0,05), ИФР (193,9±14,1 нг/мл и 172,6±9,2 нг/мл, p>0,05), инсулина, глю-

Таблица 2

Параметры жирового и углеводного обмена у больных с АГ первой степени и обследованных без повышения АД до и после стандартизации по индексу массы тела

Показатель	Все обследованные		Обследованные с избыточной массой тела	
	Контроль (n=31)	АГ (n=43)	Контроль (n=15)	АГ (n=18)
ИМТ	25,6±0,7	30,9±0,7***	27,1±0,4	27,0±0,5
Глюкоза, ммоль/л	4,70±0,12	5,01±0,14	4,84±0,20	4,74±0,13
Инсулин, мкЕД/мл	10,77±1,60	14,45±0,74***	11,2±1,1	12,9±0,9
НОМА-IR	2,19±0,43	3,08±0,31***	2,41±0,50	2,71±0,37
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±0,22	5,53±0,18*	5,13±0,37	5,18±0,25
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,19±0,21	3,25±0,23	3,31±0,32	2,91±0,27
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,08	1,33±0,08	1,26±0,10	1,34±0,11
Триглицериды, ммоль/л	1,21±0,11	1,80±0,21*	1,23±0,14	1,51±0,33
ИММЛЖ, г/м ²	98,0±4,3	120,4±4,7**	94,6±7,0	112,9±5,3*
С-реактивный белок, мг/л	5,17±0,89	9,59±1,29**	6,33±0,51	5,24±1,02
ИФР, нг/мл	207,7±9,9	180,9±7,9*	208,0±16,0	193,9±14,1
ГР, нг/мл	1,40±0,31	0,76±0,15*	1,80±0,49	0,76±0,25*

Примечание: данные представлены в виде М±m; различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Таблица 3

Сопоставление показателей у мужчин и женщин основной и контрольной групп

Показатель	Контроль (n=31)		АГ (n=43)	
	Женщины (n=20)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=25)	Мужчины (n=18)
Возраст, лет	48,7±1,4	51,9±2,0	52,2±1,2	52,7±1,4
ИМТ	25,6±0,8	25,7±1,1	31,4±0,8	30,2±1,1
Глюкоза, ммоль/л	4,67±0,18	4,75±0,24	4,86±0,12	5,28±0,21
Инсулин, мкЕД/мл	11,0±0,9	10,37±1,3	15,6±0,9	12,7±1,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,10±0,22	4,81±0,38	5,50±0,27	5,57±0,28
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,24±0,28	3,09±0,31	3,04±0,22	3,54±0,29
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,27±1,10	1,09±1,08	1,31±0,12	1,35±0,13
Триглицериды, ммоль/л	1,21±0,13	1,21±0,16	1,91±0,19	1,61±0,27
ИММЛЖ, г/м ²	92,0±6,3	110,0±7,7*	113,7±6,2	133,2±8,3*
С-реактивный белок, мг/л	6,16±1,30	3,46±0,85	10,88±2,02	7,93±1,12
ИФР, нг/мл	197,4±10,9	228,3±20,4	186,5±10,7	172,9±12,0
ГР, нг/мл	1,31±0,38	1,55±0,58	0,84±0,20	0,66±0,20

Примечание: различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе: * — p<0,05.

козы, холестерина, триглицеридов и ИММЛЖ между больными с АГ первой степени с наличием ожирения и пациентами с АГ без ожирения не выявило существенных различий. Только уровень С-реактивного белка был выше в группе больных с комбинацией АГ и ожирением (13,0±1,4 мг/л против 5,2±1,0 мг/л, p<0,01).

При сравнении вышеперечисленных показателей у больных с комбинацией АГ и ожирением (25 человек) и обследованных без повышения АД с нормальной массой тела (16 человек) были получены такие же результаты, как при сопоставлении основной и контрольной групп в целом. ГР у больных с АГ и ожирением составил 0,76±0,18 нг/мл и был меньше (p<0,05), чем в группе без повышения АД (1,68±0,56 нг/мл); ИФР также был ниже в группе с АГ и ожирением

(173,0±9,1 нг/мл против 214,2±18,3 нг/мл, p<0,05). Содержание в плазме инсулина, холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка и ИММЛЖ были повышены (p<0,05) у больных с комбинацией АГ и ожирением.

Не было обнаружено различий в показателях гликемии, инсулинемии, общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, С-реактивного белка, ГР и ИФР в зависимости от пола у обследованных как основной, так и контрольной групп. Средние значения ИММЛЖ были больше у мужчин, чем у женщин в обеих группах (табл. 3).

На следующем этапе мы разделили всех обследованных на три подгруппы в зависимости от концентрации ИФР или ГР и сравнили вышеуказанные показатели в группах из верхнего и нижнего тер-

ция. Оказалось, что пациенты с более низким содержанием ГР были старше, чем обследованные с более высокой концентрацией гормона ($52,4 \pm 0,8$ лет против $47,3 \pm 2,8$ лет, $p < 0,05$). При этом у больных с АГ первой степени отмечалась достоверная обратная корреляция ГР и возраста ($r = -0,29$). Средние значения всех остальных показателей, включая уровень АД и концентрацию ИФР, не отличались у обследованных из верхнего и нижнего терциля по ГР.

Пациенты из нижнего терциля по уровню ИФР характеризовались более высокими диастолическим АД ($87,2 \pm 2,8$ мм рт.ст. против $80,0 \pm 2,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$) и содержанием холестерина ЛПВП ($1,55 \pm 0,09$ ммоль/л против $1,9 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,01$), наряду с более низким уровнем ГР ($0,79 \pm 0,24$ нг/мл против $1,79 \pm 0,45$ нг/мл, $p < 0,05$), чем обследованные из верхнего терциля. Обнаружена обратная корреляция содержания ИФР в плазме с уровнем холестерина ЛПВП как в основной ($r = -0,5$), так и в контрольной ($r = -0,4$) группах.

Обсуждение

Снижение концентрации ИФР в плазме у больных с АГ отмечалось в большинстве [5, 13], но не во всех проведенных исследованиях [12]. Одной из причин вариабельности полученных результатов может быть недооценка взаимозависимости содержания ГР и ИФР в крови и развития ожирения у больных с АГ. В нашей работе выявлено уменьшение содержания ИФР в периферической крови преимущественно у пациентов с комбинацией АГ и ожирения, что может быть связано с повышением продукции инсулина, которая способствует снижению образования ИФР в печени и тканях [4].

Концентрации ГР оставались более низкой в основной группе по сравнению с контрольной, независимо от величины ИМТ, причем она не отличалась у больных с АГ первой степени с ожирением и с избыточной массой тела. Учитывая пульсовый характер секреции ГР, можно предположить, что собственно повышение АД сочетается со снижением амплитуды пиков секреции гормона в утренние часы. Отсутствие корреляции показателей ГР и его эффектора — ИФР в момент взятия крови можно объяснить тем, что содержание ИФР зависит, в первую очередь, от базальной концентрации ГР в течение суток, а не от амплитуды пиков его секреции [14].

Хроническому недостатку ГР нередко сопутствует инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение [2]. Мы наблюдали сочетание более высокого содержания инсулина, триглицеридов, С-реактивного белка в крови со снижением секреции ГР и ИФР у больных с АГ первой степени с избыточной массой тела или

ожирением по сравнению с пациентами контрольной группы.

Поскольку в исследовании Zhang L. et al. [7] была выявлена ассоциация повышенного риска развития АГ у женщин со снижением концентрации ИФР, а в работе Colangelo L. A. et al. [15] не было обнаружено влияния содержания ИФР на частоту развития АГ у мужчин, можно предположить влияние полового диморфизма на секрецию ИФР. При сопоставлении средних концентраций ГР и ИФР у мужчин и женщин среднего возраста как в основной, так и в контрольной группе, нами не было выявлено существенных различий. Уровни глюкозы, инсулина, содержание липопротеидов и С-реактивного белка также не зависели от пола обследованных.

При разделении участников больших популяционных исследований на терцили или кварталы по содержанию ИФР была обнаружена ассоциация более высокого АД с уменьшением концентрации ИФР [7, 8]. В нашей работе у пациентов из нижнего терциля по содержанию ИФР также отмечалось более высокое диастолическое АД, чем у обследованных из верхнего терциля.

Заключение

Развитию АГ нередко сопутствуют метаболические нарушения, которые обычно связывают с развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Значительное влияние на эффекты инсулина и метаболические процессы также оказывают ГР и ИФР. Типичное сочетание АГ и ожирения характеризуется снижением концентрации ГР и ИФР, нарушением обмена жиров и углеводов, увеличением системного воспаления. Изолированное повышение АД до уровня, соответствующего АГ первой степени или развитие ожирения, не оказывают существенного влияния на содержание ИФР, инсулина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка в плазме. Нами не обнаружено влияние пола на исследуемые показатели. Более низкая концентрация ИФР у всех обследованных сопровождается повышением диастолического АД. Пульсовый характер секреции ГР затрудняет интерпретацию его влияния на величину АД, тогда как ожирение характеризуется устойчивым снижением секреции гормона. В целом ГР и ИФР оказывают сложное разнонаправленное воздействие как на метаболические процессы, так и на уровень АД. Вероятно, поэтому снижение экспрессии этих гормонов наиболее выражено при наличии ожирения у больных с АГ, что является индикатором устойчивого снижения базальной концентрации ГР, обладающего выраженным липолитическим эффектом.

Литература

1. Yuen KC, Dunger DB. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adult. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9: 11-22.
2. Moller N, Jorgensen O. Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects. *Endocrine reviews* 2009; 3: 152-77.
3. Puche JE, Castilla-Cortazar E. Human conditions of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 224-235.
4. Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008; 57: 298-305.
5. Towie DHP, Merriam JR. Hypertension in growth hormone excess and deficiency. In: ed. Koch C. H., Chrousos G. P. *Endocrine hypertension*. Humana Press; 2013: 151-79.
6. Higshi Y, Sukhanov S, Anwar A, et al. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2012; 67A: 626-39.
7. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma insulin-like growth factor-1 level and risk of incident hypertension in non-diabetic women. *J. Hypertens.* 2011; 29: 229-35.
8. Hunt KJ, Lukanova A, Rinaldi S, et al. A potential inverse association between insulin like growth factor-1 and hypertension in cross-sectional study. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16: 563-71.
9. Colao A, Somma CD, Cascella T, et al. Relationships between serum IGF-1 levels, blood pressure and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Europ. J. Endocrinol.* 2008; 159: 389-97.
10. Zachariah JP, Xanthakis V, Larson MJ, et al. Circulating vascular growth factors and central hemodynamic load in the community. *Hypertension* 2012; 59: 773-9.
11. Andronico G, Mangano MT, Nardi E, et al. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 1993; 10: 1097-101.
12. Lemne C, Brismar K. Insulin-like growth factor binding protein-1 as a marker of the metabolic syndrome — a study in borderline hypertension. *Blood Press.* 1998; 7: 89-95.
13. Tivesten A, Barlund A, Caidahl K, et al. Growth hormone-induced blood pressure decrease is associated with increased mRNA levels of the vascular smooth muscle K_{ATP} channel. *J. Endocrinol.* 2004; 183: 195-202.
14. Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-1. *JCEM* 2010; 95: 2486-91.
15. Colangelo LA, Liu K, Capstur SM. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and cardiovascular disease risk factors in young black men and white men: the CARDIA male hormone study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 750-7.

Информация

Успешно завершил работу IV Международный форум кардиологов и терапевтов, прошедший с 30 марта по 1 апреля 2015 г в Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук. Форум, приуроченный к Году борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, проводился под эгидой Министерства здравоохранения РФ, Всемирной Федерации сердца, Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, Российского кардиологического общества и Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

В работе Форума приняли участие 1436 специалистов, в том числе из 63 субъектов РФ, стран ближнего (Эстония, Латвия, Белоруссия, Молдова, Узбекистан, Казахстан, Киргизия и Азербайджан) и дальнего зарубежья (США, Италия, Турция, Израиль). Для официального участия специалистов в работе Форума были изданы приказы Министерства здравоохранения РФ по Москве и Московской области. Впервые участники Форума имели возможность получения свидетельства с 15 кредитами, согласно системе начисления зачетных единиц непрерывного медицинского образования. Все участники и делегаты Форума прошли регистрацию с получением портфеля участника без оплаты.

Научная программа Форума включала: 2 пленарных заседания с участием ведущих отечественных и зарубежных экспертов, 48 научных симпозиумов,

клинических лекций, круглых столов, школ для врачей, клинические разборы и 4 постерные сессии с участием 130 стендовых сообщений. В рамках научной программы Форума состоялся также симпозиум молодых ученых с участием 6 докладчиков до 35 лет из Москвы и 4 регионов и городов Российской Федерации. Необходимо отметить, что впервые был сделан особый акцент на независимых докладах и симпозиумах обществ и ассоциаций, которые составили 90% научной программы Форума. В сборник научных материалов вошло 415 тезисов из 10 стран мира и 48 городов РФ. Материалы Форума представлены на официальном сайте www.cardioprogress.ru.

В работе Форума принимали участие докладчики из 52 городов и регионов РФ, а также иностранные. Доклады касались практически всех сфер кардиологии, включая кардиохирургию, интервенционную аритмологию, реабилитационную, спортивную, детскую и подростковую кардиологию, а также смежных направлений, таких как терапия, эндокринология, гастроэнтерология, нефрология, неврология, семейная медицина и реабилитология. Впервые в отечественной практике докладчики и лекторы представляли данные по конфликту интересов, что, несомненно, еще раз доказывает Международный уровень Форума.

Надеемся, что и в дальнейшем будем сотрудничать с Вами во благо образования врачей и развития отечественного здравоохранения.

Оргкомитет IV Международного форума кардиологов и терапевтов.
город Москва, 7 апреля 2015 г.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Веселовская Н. Г.^{1,3}, Чумакова Г. А.^{1,2}, Шенкова Н. Н.^{2,4}, Осипова Е. С.², Гриценко О. В.^{1,3}

Цель. Создать модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением и провести сопоставление созданной модели с известными шкалами Framingham и PROCAM.

Материал и методы. В исследование было включено 67 мужчин, 40-65 лет (50,95±6,54 лет) с отсутствием клиники стенокардии и клинических проявлений атеросклероза другой локализации. Пациенты имели общее ожирение I-III степени, ИМТ 35,16±3,32 кг/м² и висцеральное ожирение по показателю толщины эпикардиальной жировой ткани ≥7 мм. В результате проведения коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий были выделены 2 группы сравнения: Группа I (n=25) — пациенты с наличием коронарного атеросклероза, Группа II (n=42) — пациенты с отсутствием коронарного атеросклероза. Для создания шкалы прогнозирования коронарного атеросклероза в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием.

Результаты. Потенциальными предикторами риска коронарного атеросклероза в результате сравнения двух групп стали: наличие артериальной гипертензии, углеводных нарушений, триглицериды, лептин, адипонектин и С-реактивный белок. В результате регрессионного анализа каждому предиктору присвоены коэффициенты важности. Величина верных классификаций составила 79,1%, что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели. При использовании шкалы Framingham и PROCAM, информативность прогнозирования наличия субклинического коронарного атеросклероза была на 24,6% и 21,6% ниже, соответственно, чем при использовании созданного нами рискометра.

Заключение. Созданная модель прогнозирования риска у пациентов с висцеральным ожирением позволяет учитывать основные патогенетические механизмы, связывающие ожирение и коронарный атеросклероз.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 49–54

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-49-54>

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, висцеральное ожирение, шкалы коронарного риска.

¹ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет МЗ России, Барнаул; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ⁴ЗАО санаторий "Россия", г. Белокуриха, Россия.

Веселовская Н. Г. — д.м.н., с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, врач-кардиолог диспансера, Чумакова Г. А.* — д.м.н., в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Шенкова Н. Н. — аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Осипова Е. С. — аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Гриценко О. В. — к.м.н., м.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, врач-кардиолог диспансера.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): g.a.chumakova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АпоА1 — аполипопротеин А1, АпоВ — аполипопротеин В, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛПв — липопротеин "а", МС — метаболический синдром, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ROC — receiver operating characteristic, САД — систолическое артериальное давление, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, СД — сахарный диабет 2 тип, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФР — фактор(ы) риска, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 20.01.2015

Рецензия получена 22.01.2015

Принята к публикации 29.01.2015

RISK ASSESSMENT MODEL FOR CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH VISCERAL OBESITY

Veselovskaya N. G.^{1,3}, Chumakova G. A.^{1,2}, Shenkova N. N.^{2,4}, Osipova E. S.², Gritsenko O. V.^{1,3}

Aim. To invent a model for coronary atherosclerosis risk prediction in patients with visceral obesity and to conduct comparison research for this model with the other known Framingham and PROCAM.

Material and methods. Totally 67 men included, of the age 40-65 (50,95±6,54 y.o.) without angina pectoris and clinical signs of another localization atherosclerosis. Patients had general obesity of I-III grade with BMI 35,16±3,32 kg/m², and visceral obesity by the thickness of epicardial fat ≥7 mm. After coronary arteriography or multidetector computed tomography of coronary arteries we selected 2 comparison groups: group I (n=25) — patients with coronary atherosclerosis, group II (n=42) — without. For the invention of the prognostic score we used regression model with regression and optimal scaling.

Results. Potential predictors of coronary atherosclerosis risk as a result of two groups comparison were: arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, triglycerides, leptin, adiponectin and C-reactive protein. As the result of regression analysis each predictor got its own significance mark. The rate of correct classifications

reached 79,1% that shows good prognostic value of this regression model. While using Framingham and PROCAM model the prognostic value of subclinical coronary atherosclerosis was 24,6% and 21,6% lower, resp., than the new risk assessment.

Conclusion. The model invented of the risk assessment in visceral obesity patients makes it possible to take into account the main pathogenetic mechanisms that connect obesity and coronary atherosclerosis.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 49–54

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-49-54>

Key words: coronary atherosclerosis, visceral obesity, risk prognosis scores.

¹FSBI SRI of Complex Cardiovascular Problems of SD RAMS, Kemerovo; ²SBEI HPE Altai State Medical University of HM, Barnaul; ³RSBHI Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul; ⁴CJSC "Russia" Sanatorium, Belokurikha, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют по причинам смертности в российской популяции, поэтому профилактическое направление является приоритетным в современной кардиологии.

В последние годы большое внимание уделяется проблеме ожирения как фактору риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), что связано с его высокой распространенностью среди населения [1]. Изучено и доказано, что важная роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ожирением принадлежит нейрогуморальной активности висцерального жира, в том числе — и эпикардиального жирового депо [2, 3]. Очевидно, что формирование групп пациентов высокого коронарного риска с учетом наличия ожирения, прежде всего, висцерального, позволит своевременно планировать и проводить профилактические мероприятия с целью предупреждения ССО.

Тем не менее, существующие шкалы коронарного риска не учитывают степень висцерального ожирения и его нейрогуморальной активности.

Для оценки суммарного риска развития ССЗ разработано множество различных моделей, первой из которых была шкала Framingham [4, 5], которая на основе анализа шести ФР (пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления (САД), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) позволяет прогнозировать смертельные и несмертельные случаи ИБС в ближайшие 10 лет. В настоящее время имеется достаточное количество публикаций, свидетельствующих о том, что при использовании шкалы Framingham, например, в Европейском регионе наблюдаемый абсолютный риск часто существенно ниже, чем прогнозируемый с помощью этой шкалы, т.е. происходит завышение реального риска. Для более точной оценки коронарного риска необходимо использование поправочных коэффициентов для риск-метра Framingham согласно региональным особенностям.

Значительно более точные данные по определению суммарного риска дает математическая модель PROCAM, разработанная на основании результатов проспективного исследования в Мюнстере (Германия) <http://www.chd-taskforce.com>) [6]. Эта модель оценивает риск осложнений ИБС (острый инфаркт миокарда (ОИМ), внезапная смерть) в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде. Для расчета суммарного риска используется значительно больше факторов: 3 немодифицируемых (возраст, ОИМ в анамнезе, наследственная отягощенность) и 6 модифицируемых (статус курения, САД, ОХС, триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП, наличие сахарного диабета (СД)). Этой шкалой широко пользуются в научных исследованиях, в том числе и у пациентов с МС. Главное ограничение для широкого применения данной шкалы в том, что программа основана на исследовании, проведенном на немецкой популяции. Распространение результатов этого исследования на другие популяции нецелесообразно, т.к. каждая нация

имеет свои социально-этнические особенности. Хотя в дальнейшем и были разработаны модифицируемые варианты компьютерной программы PROCAM с учетом всех европейских популяций, в том числе и России, однако эта модель не нашла широкого применения в повседневной врачебной практике.

В 2003г группой экспертов европейского общества кардиологов была представлена шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанная на основе данных европейских исследований, причем были сделаны варианты для стран с низким и высоким уровнем смертности от ССЗ [7]. В отличие от шкалы Framingham и PROCAM европейская модель SCORE определяет только риск смерти от всех событий, связанных с атеросклерозом.

Кроме того, шкалы для оценки риска ССЗ созданы много лет назад. За прошедшие годы были открыты и изучены новые ФР, связывающие ожирение с ССО. Значительно позднее была изучена роль адипокинов висцерального жира в риске развития ССЗ у пациентов с ожирением [8].

Таким образом, представленные шкалы имеют ограничения по применению у пациентов с ожирением, что затрудняет формирование эффективных профилактических программ, в том числе для коррекции степени висцерального ожирения и его нейрогуморальной и провоспалительной активности у этой категории больных.

Поэтому в настоящее время актуальным является поиск комбинации ФР у пациентов с ожирением, связанных с субклиническим коронарным атеросклерозом, для дальнейшей разработки как индивидуальных профилактических программ, так и методов леченых вмешательств.

Цель исследования — создать модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением и провести сопоставление созданной модели с известными шкалами Framingham и PROCAM.

Материал и методы

В исследование было включено 67 мужчин, 40–65 лет, средний возраст — $50,95 \pm 6,54$ лет с отсутствием клиники стенокардии и клинических проявлений атеросклероза других локализаций. Все пациенты имели общее ожирение I–III степени, индекс массы тела (ИМТ) $35,16 \pm 3,32$ кг/м² и висцеральное ожирение по показателю толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ ≥ 7) мм [9]. Из исследования были исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, сахарным диабетом 2 типа и пациенты с плохой визуализацией на эхокардиографии (ЭхоКГ).

При включении в исследование измеряли рост и вес пациента, рассчитывали ИМТ по известной формуле (индексу Кетле). При ИМТ ≥ 30 кг/м² диагностировали общее ожирение (ВНОК, 2009) [10]. У всех пациентов определяли уровень ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, холестерин липо-

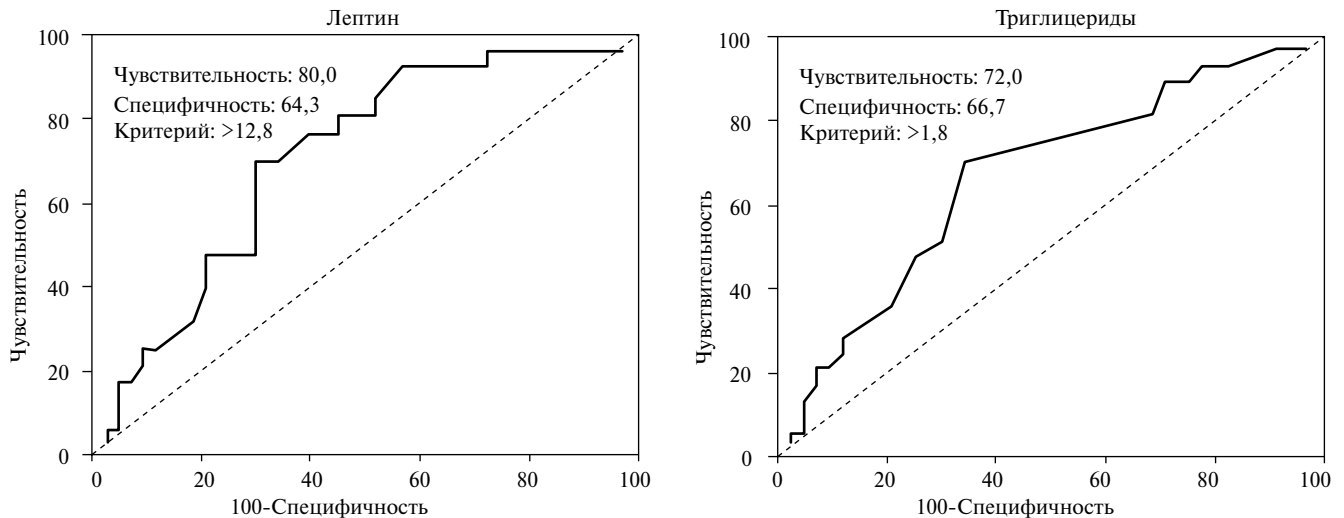


Рис. 1. ROC — кривые оценки лептина и ТГ как предикторов субклинического коронарного атеросклероза.

протеидов низкой плотности (ХСЛПНП), глюкозы. Определение липопротеина а (Лп(а)), аполипопротеина В (АпоВ) и аполипопротеина А1 (Апо А1) проводили с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации. Уровень лептина, адипонектина и резистина, а также концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы BioSource, Бельгия). С-реактивный белок (СРБ) определяли высокочувствительным методом иммунопреципитации с латексным усилением с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) диагностировали при показателях глюкозы капиллярной крови после нагрузки от 7,8 до 11,1 ммоль/л.

Висцеральное ожирение оценивали по показателю тЭЖТ с помощью трансторакальной ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 (General Electric, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Регистрировали три сердечных цикла в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка; тЭЖТ измеряли за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии, максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [11, 12].

Для оценки субклинического коронарного атеросклероза проводили селективную коронароангиографию (КАГ) на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США) или мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий (МСКТ КА) на томографе Aquilion-64 “Toshiba” (Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA. В результате КАГ или МСКТ были выделены 2 группы сравнения пациентов с висцеральным ожирением: Группу I (n=25) составили пациенты с наличием признаков коронарного атеросклероза, Группу II (n=42) — пациенты с отсутствием признаков коронарного атеросклероза.

Статистический анализ выполнен с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. При проведении частотного анализа использовали тест Пирсона хи-квадрат. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для создания шкалы прогнозирования коронарного атеросклероза в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG), которая реализована в статистической программе SPSS.

Результаты

В нашем исследовании коронарный атеросклероз у бессимптомных пациентов с висцеральным ожирением был верифицирован в 25 случаях (37%).

С целью анализа взаимосвязи субклинического коронарного атеросклероза с предполагаемыми предикторами предварительно была проведена сравнительная характеристика двух групп сравнения: группы I (n=25) и группы II (n=42) по основным и дополнительным метаболическим, нейрогуморальным ФР и маркерам сосудистого воспаления. Так, был определен набор показателей, имевших статистическую связь с зависимой переменной (наличие субклинического коронарного атеросклероза) и сформирован список переменных для регрессионного анализа.

В число потенциальных предикторов вошли: наличие артериальной гипертензии (АГ), наличие углеводных нарушений (гипергликемия натощак или НТГ), ТГ, лептин, адипонектин и СРБ. Для определения поро-

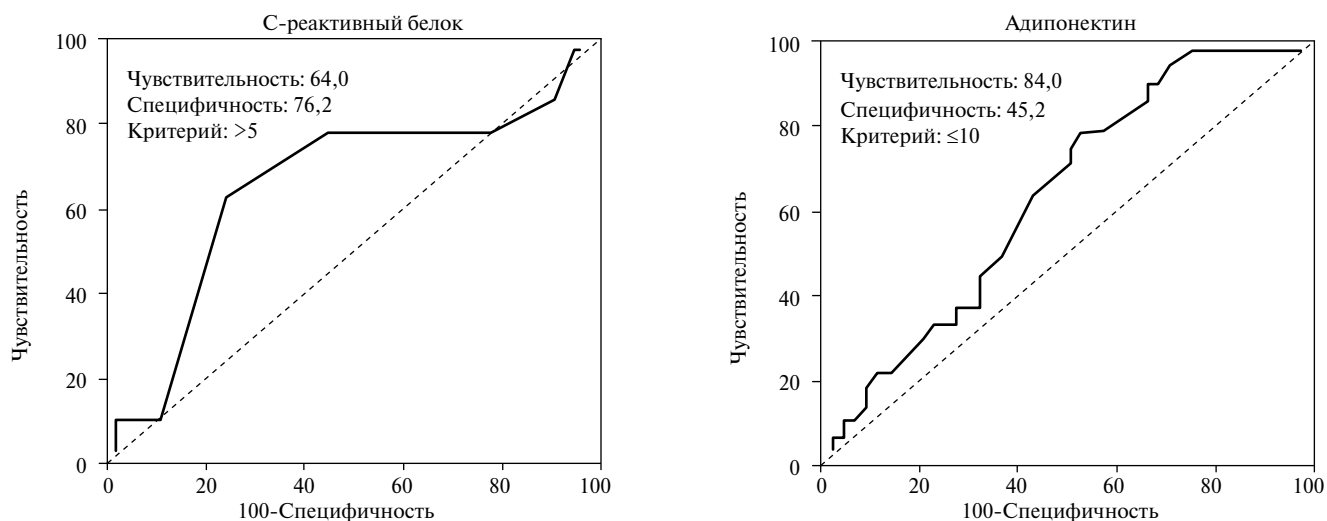


Рис. 2. ROC — кривые оценки адипонектина и СРБ как предикторов субклинического коронарного атеросклероза.

Таблица 1

Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов

Предикторы	Значение порогов отсечения	Стандартизованные коэффициенты		Стат. знач., р	Коэфф. частной корреляции	Коэфф. важности	Баллы
		Бета	Стандартная ошибка				
Триглицериды	≥1,8	0,262	0,105	0,015	0,314	0,234	+23
Лептин	≥12,8	0,240	0,147	0,107	0,213	0,246	+25
Адипонектин	≤10,0	0,060	0,087	0,493	0,063	0,043	+4
СРБ	≥5,0	0,233	0,128	0,074	0,251	0,222	+22
Артериальная гипертензия	Есть	0,189	0,089	0,039	0,233	0,126	+13
Углеводные нарушения	Есть	0,236	0,102	0,024	0,278	0,129	+13

Примечание: бета-коэффициент отражает суммарный вклад предиктора в значение отклика; коэффициент частной корреляции отражает самостоятельный вклад предиктора в значение отклика.

вых значений количественных предикторов и редукции интервальных переменных в категориальные был проведен ROC-анализ.

Так, для ТГ оптимальной точкой отсечения стало значение 1,8 мм/л (чувствительность 72%, специфичность 66,7%), для лептина — 12,8 нг/мл (чувствительность 80%, специфичность 64%) (рис. 1).

Для адипонектина точкой отсечения стало значение 10 мкг/мл (чувствительность 84%, специфичность 45%), для СРБ — 5 мг/мл (чувствительность 64%, специфичность 76%) (рис. 2).

Модель прогнозирования коронарного риска у пациентов с висцеральным ожирением

После получения пороговых точек отсечения для количественных переменных был проведен регрессионный анализ с оптимальным шкалированием.

Полученные коэффициенты важности были выбраны в качестве весовых значений для создания математической модели прогнозирования коронарного риска. Для каждого из 6, включенных в регрессионную модель, предикторов был подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел (табл. 1).

Таким образом, была создана модель прогнозирования коронарного риска у пациентов с висцеральным

ожирением как таковая (табл. 1). Анализ адекватности полученной регрессионной модели был проведен с помощью бинарной логистической регрессии. Величина верных классификаций составила 79,1%, что является высоким показателем и указывает на хорошую прогностическую способность данной регрессионной модели.

С помощью полученного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности наличия субклинического коронарного атеросклероза для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 3.

Для определения порогового значения суммарного балла, связанного с высоким риском наличия коронарного атеросклероза, была построена ROC-кривая. Оптимальный порог отсечения суммы баллов (cut-off value), позволяющий разделить больных на 2 группы, соответствовал значению 58 баллов. Таким образом, при наличии вероятности коронарного атеросклероза ≥40%, риск последнего относится к градации высокого (рис. 3).

При проведении кросс-проверки адекватности модели на обучающей выборке была подсчитана фактическая частота случаев наличия коронарного атеросклероза у пациентов в группе высокого расчетного риска

согласно созданной модели, т.е. у пациентов с суммарным баллом ≥ 58 (табл. 2).

Так, фактическое наличие коронарного атеросклероза у пациентов высокого риска с использованием созданной модели (сумма баллов ≥ 58) определялось в 76,6% случаев.

Для удобства и простоты практического применения предлагаемого нами рискметра был создан вероятностный калькулятор (MS Excel, MS Office 2007). Кроме того, воспользоваться рискметром при отсутствии компьютерного обеспечения можно с помощью графика функции логистической регрессии, отражающего зависимость вероятности наличия коронарного атеросклероза от суммарных баллов (рис. 3).

Сравнительная оценка суммарного сердечно-сосудистого риска по шкалам PROCAM и Framingham у пациентов с висцеральным ожирением с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза

Далее нами проведена оценка фактического наличия коронарного атеросклероза у пациентов высокого расчетного риска, определенного по двум другим известным шкалам — Framingham и PROCAM.

По шкале Framingham у 34 (51%) исследуемых пациентов был определен высокий коронарный риск, из них реально наличие признаков коронарного атеросклероза было выявлено только у 18 пациентов (52%), у 16 пациентов (48%), которые попали в группу высокого коронарного риска, признаков атеросклероза КА на момент проведения исследования не было.

Кроме того, у 33 пациентов (49%) с низким риском по шкале Framingham ($<20\%$) признаки коронарного атеросклероза были определены только у 7 пациентов (21%). Таким образом, 21% пациентов не вошли бы в группу ранних профилактических вмешательств при оценке риска по шкале Framingham у пациентов с ожирением.

При анализе суммарного коронарного риска по шкале PROCAM было выявлено, что в группе исследования ($n=67$) высокий коронарный риск был у 18 пациентов (27%), из них реально наличие атеросклероза КА было выявлено только у 10 пациентов (55%), у 18 пациентов (45%) признаки атеросклероза КА на момент обследования отсутствовали.

Кроме того, у 49 пациентов (73%) с низким риском по шкале PROCAM ($<20\%$) коронарный атеросклероз определялся лишь у 15 пациентов (30%). Таким образом, 30% пациентов не вошли бы в группу ранних профилактических вмешательств при оценке риска по шкале PROCAM у пациентов с ожирением.

Обсуждение

Одним из основных направлений в профилактике ИБС является совершенствование технологий для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и с бессимптомными формами коронарного атеросклероза, с целью проведения агрессивных мето-

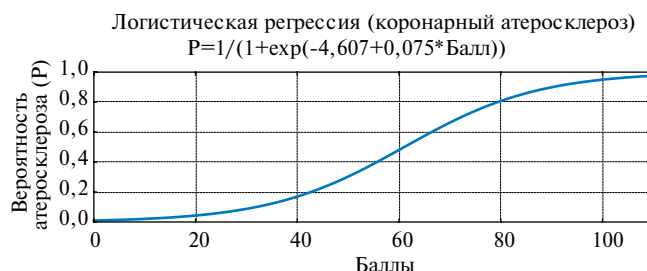


Рис. 3. Уравнение и график функции логистической регрессии, отражающий зависимость вероятности наличия коронарного атеросклероза от суммарных баллов.

Таблица 2

Кросс-проверка адекватности модели на обучающей выборке

Суммарный балл пациентов	Доля случаев коронарного атеросклероза, % (n)
Выше 58 (n=30)	76,6 (23)
Ниже 58 (n=37)	5,4 (2)
Статистическая значимость различий по χ^2 , P	$<0,001$

дов профилактики, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания.

Результаты проведенных исследований показали, что в разных клинических группах частота встречаемости субклинического атеросклероза составляет 9,4–79%. У пациентов с морбидным ожирением (средний возраст — $50,4 \pm 10,0$ лет, ИМТ — $43,8 \pm 4,8$ кг/м²) без клиники ИБС в Италии ($n=41$) в 61% случаев были выявлены стенозы хотя бы одной КА [13]. В другом исследовании, проведенном среди латиноамериканцев, 88,7% участников которого имели ожирение и 53,2% — МС, в 34,8% случаев были выявлены признаки атеросклероза сонных артерий по данным дуплексного сканирования [14].

В нашем исследовании у пациентов с висцеральным ожирением и тЭЖТ ≥ 7 мм в 37% случаев был диагностирован субклинический коронарный атеросклероз. С помощью регрессионного анализа с оптимальным шкалированием была создана модель прогнозирования коронарного риска, включившая оценку шести ФР у пациентов с висцеральным ожирением. Каждый конкретный пациент в зависимости от наличия или отсутствия АГ, НТГ и конкретных значений уровней ТГ, лептина, адипнектина, СРБ плазмы крови набирает сумму баллов, которая является числовым показателем вероятности того, что зависимая переменная (наличие коронарного атеросклероза) примет значение “да” или “нет”. При наличии суммарного балла 58 или вероятности 40% и выше пациенты с висцеральным ожирением должны быть отнесены к группе высокого риска коронарного атеросклероза. Было показано, что у пациентов высокого риска (≥ 58 баллов) по созданному нами рискметру реально коронарный атеросклероз определялся в 76,6% случаев.

Далее нами на той же популяции больных была проведена оценка реального наличия коронарного атеросклероза у пациентов высокого расчетного коронарного риска по двум, наиболее часто применяемым на практике, рискометрам. У пациентов с высоким риском по шкале Framingham реально наличие коронарного атеросклероза определялось только у 52%. Ранее в одном из исследований у мужчин в течение 10 лет наблюдения, использование шкалы Framingham привело к завышению реального риска смерти на 47% и суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий — на 57%. В другом исследовании у пациентов с наличием атеросклероза сонных артерий в большинстве случаев суммарный коронарный риск по шкале Framingham был низким ($\leq 10\%$) [14].

При анализе реального наличия коронарного атеросклероза у пациентов с высоким коронарным риском по шкале PROCAM было выявлено, что коронарный атеросклероз определялся только у 55% пациентов.

Таким образом, было показано, что при использовании полученной нами модели прогнозирования коронарного риска информативность данного рискометра у бессимптомных пациентов с висцеральным ожирением выше на 24,6%, нежели при использовании шкалы Framingham и на 21,6% выше, чем при использовании шкалы PROCAM.

Конечно, известные шкалы были созданы на основе анализа сердечно-сосудистых событий на протяжении длительного периода наблюдения за десятками и сотнями тысяч пациентов, поэтому проведенный выше сравнительный анализ данных шкал имеет серьезные ограничения и лишь косвенно свидетельствуют о низкой информативности этих рискометров у пациентов с висцеральным ожирением в реальной клинической практике.

Проведенный нами анализ ФР коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением тре-

бует дополнительных исследований с включением большего числа пациентов разных этнических и клинических групп, изучения полученных предикторов у женщин. Тем не менее, полученная нами модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза показала, что у пациентов с ожирением при проведении рискометрии недооценивается наличие висцеральной жировой ткани и ее нейрогуморальной и провоспалительной активности, которые являются важным составляющим звеном, связывающим ожирение с ССО.

Заключение

Несмотря на то, что выявление субклинического коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением является важным направлением профилактики ССЗ, до настоящего времени не существует шкал оценки коронарного риска у этой категории пациентов. Исследование нейрогуморальной и провоспалительной активности висцеральной жировой ткани доказало связь этих факторов с коронарным атеросклерозом, в то же время степень висцерального ожирения, а также адипокины и провоспалительные маркеры не входят ни в одну шкалу, что существенно снижает точность оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением.

Созданная нами модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением позволяет учитывать основные патогенетические механизмы, связывающие ожирение и коронарный атеросклероз. Так анализ ТГ, лептина, адипонектина, СРБ, наличие АГ и углеводных нарушений у конкретного пациента с висцеральным ожирением позволяет с вероятностью 79,1% прогнозировать наличие или отсутствие субклинического коронарного атеросклероза, что является особенно важным для проведения ранних профилактических мероприятий и предупреждения прогрессирования заболевания.

Литература

- Kilpelainen K, Tuomi-Nikula A. Health indicators in Europe: availability and data needs. *J Eur J Public Health*. 2012; 22 (5): 716-21.
- Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene. *JAMA*. 2009; 302: 345-56.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA, et al. Features of morphology, structure and function of heart at obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 4: 93-9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4: 93-9).
- Goh LG, Welborn TA, Dhaliwal SS. Independent external validation of cardiovascular disease mortality in women utilising Framingham and SCORE risk models: a mortality follow-up study. *BMC Womens Health*. 2014. 26 (14): 118-23.
- Park KH, Han SJ, Kim HS, et al. Impact of framingham risk score, flow-mediated dilation, pulse wave velocity, and biomarkers for cardiovascular events in stable angina. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(10): 1391-7.
- Assmann G, Cullen P, Schult H. The Munster Heart Study (PROCAM) *European Heart Journal*. 1998; 19 (Suppl A): 2-11.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Epicardial adipose depot: morphology, diagnostics, clinical value. *Heart*. 2011; 10(3): 143-7. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. *Сердце*. 2011; 3: 143-7).
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, et al. Noninvasive marker of an insulinoreistance at patients with obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; 6: 28-32. (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В. и др. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 6: 28-32).
- National clinical recommendations: Diagnostics and treatment of a metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009; 8 (6): 4-6. Suppl. 2. Russian (Национальные клинические рекомендации: Диагностика и лечение метаболического синдрома" (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 8(6): 4-6 Приложение 2).
- Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am J Cardiol*. 2009; 104(11): 601-2.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:1311-9.
- Lubanski MS, Vanhecke TE, Chinnaiyan KM. Subclinical coronary atherosclerosis identified by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic morbidly obese patients. *Heart Int*. 2010; 5(2): 15-9.
- Laing ST, Smulevitz B, Vatcheva KP, et al. High Prevalence of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Ultrasound among Mexican Americans: Discordance with 10-Year Risk Assessment using the Framingham Risk Score. *Echocardiography*. 2012; 11: 56-8.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1

Леонова Н. В.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}, Цирикова А. В.¹, Пушкарева С. В.¹

Метаболический синдром (МС) традиционно ассоциируется с сахарным диабетом 2 типа. Однако, появившиеся в последнее время данные позволяют утверждать, что у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1) также может быть МС, а инсулинорезистентность, как его основа, оказывать свое пагубное влияние на развитие микро- и макрососудистых осложнений.

Цель. Изучение распространенности МС среди пациентов СД 1 и его влияние на развитие микро- и макрососудистых осложнений у последних.

Материал и методы. Из регистра СД Алтайского края за 2014г была сделана выборка пациентов с СД 1, в исследование включено 3190 человек. Все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты без МС и с МС. В каждой группе изучалась распространенность микро- и макроангиопатий. Распространенность осложнений проведена отдельно среди мужчин и женщин. Проведена стандартизация показателей распространенности осложнений СД по возрасту и полу.

Результаты. МС у пациентов с СД 1 в нашем исследовании встречался у 7,1% пациентов. Среди пациентов с СД 1 МС статистически значимо преобладал у женщин, нежели у мужчин. Группа пациентов с СД 1 и МС старше на 13±2,4 года, с более длительным анамнезом СД; среди них выше распространенность кардиометаболических факторов риска. При стандартизации по возрасту и полу наличие МС у пациентов с СД 1 статистически значимо увеличивало риск развития ретинопатии, нефропатии, полинейропатии, стенокардии и инфаркта миокарда. Имеются гендерные различия влияния МС на риск развития осложнений СД: среди женщин МС увеличивает риск развития ретинопатии, нефропатии и полинейропатии; среди мужчин — только риск развития макроангиопатий.

Заключение. Наличие МС увеличивает риск развития микро- и макроангиопатий у пациентов с СД 1; имеются гендерные различия влияния МС на осложнения СД 1. Наличие МС у пациентов с СД 1 требует контроля не только гликемии, но и других показателей, связанных с МС.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 55–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-55-58>

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет типа 1, макро- и микроангиопатии, гендерные различия.

¹КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул; ²ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул, Россия.

Леонова Н. В. — к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, Цирикова А. В. — врач эндокринологического отделения, Пушкарева С. В. — врач эндокринологического отделения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): g.a.chumakova@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертония, ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, ДИ — доверительный интервал, ИзМТ — избыточная масса тела, МС — метаболический синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, СД 1 — сахарный диабет типа 1, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Рукопись получена 02.02.2015

Рецензия получена 04.02.2015

Принята к публикации 11.02.2015

THE INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON THE RISK OF 1ST TYPE DIABETES COMPLICATIONS DEVELOPMENT

Leonova N. V.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Tsirikova A. V.¹, Pushkareva S. V.¹

Metabolic syndrome (MS) is almost always associated with diabetes of 2nd type. However recent data puts that MS might develop in patients with 1st type diabetes (DM1), and insulin resistance as its base may lead to worsening of macro- and microvascular complications.

Aim. To study prevalence of MS among patients with DM1 and its influence on micro- and macrovascular complications development in the latter.

Material and methods. From DM registry of Altai Region for the year 2014 we made a selection DM1 patients, totally including 3190 persons. All patients were grouped into 2 groups: with MS and without MS. In each group we studied the prevalence of angiopathies. Prevalence of complications was estimated separately for men and women. Then we standardized the parameters of DM complications prevalence by the age and gender.

Results. MS in DM1 patients in our study was found in 7,1% patients. Among those with DM1 MS was statistically more prevalent in women, than in men. Group of DM1 and MS patients was older by 13±2,4 years, with longer DM duration; among them the prevalence of cardiometabolic risk factors was higher. Standardization by age and gender showed that MS in DM1 statistically more significantly increased the risk

retinopathy, nephropathy, polyneuropathy, angina and myocardial infarction. There are gender differences in MS influence on the complications risks of DM: in women MS increases the risk of retinopathy, nephropathy and polyneuropathy; in men — only macroangiopathies.

Conclusion. MS increases the risk of micro- and macroangiopathies in DM1 patients; there are gender differences in MS influence on DM1 development. MS in DM1 requires not only glycemia control, but other MS associated parameters too.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 55–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-55-58>

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus 1 type, macroangiopathy, microangiopathy, gender differences.

¹RSBHI Regional Clinical Hospital, Barnaul; ²FSBI SRI of Complex Cardiovascular Problems, Кемерово; ³SBEI HPE Altai State Medical University of HM, Barnaul, Russia.

Метаболический синдром (МС) традиционно ассоциируется с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Однако, появившиеся в последнее время данные позволяют утверждать, что у пациентов с СД 1

также может быть МС, а инсулинорезистентность, как его основа, оказывать пагубное влияние на развитие микро- и макрососудистых осложнений [1–5].

Таблица 1

Характеристика пациентов с СД 1 при наличии или отсутствии МС

Показатели	Группа 1	Группа 2	p
Всего больных, чел.	2965	229	
Средний возраст, лет	41,2±14,4	54,2±12,0	<0,05
Мужчин (абс./%)	1693/57,1	71/31,0	<0,001
Женщин (абс./%)	1270/42,9	153/69,0	<0,001
Длительность СД, годы	13,4±10,5	19,3±11,9	<0,05
Средняя масса тела, кг	69,0±13,4	80,5±14,9	<0,05
Избыточная масса тела (абс./%)	831/28,0	103/45,0	<0,001
Ожирение (абс./%)	226/7,6	85/37,1	<0,001
Окружность талии, см	82,9±11,8	97,8±11,0	<0,05
Среднее систолическое АД, мм рт.ст.	122,5±12,2	135±14,3	<0,05
Среднее диастолическое АД, мм рт.ст.	78,4±7,6	84,2±8,8	<0,05
АГ (абс./%)	1254/42,3	227/99,1	<0,001
Доза инсулина, ед.	51,6±15,7	55,9±16,5	<0,05

МС в среднестатистической популяции встречается у 15% людей в возрасте от 45 до 75 лет [6]. Распространенность МС при СД 1 составляет, по данным разных авторов, от 10,9% до 45% [7-12], что ниже, чем при СД 2 типа, но выше, чем в популяции.

Инсулинорезистентность и МС для СД 1 являются чрезвычайно важным клиническим аспектом в связи с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [13].

Цель исследования — изучить распространенность МС среди пациентов с СД 1 и его влияние на развитие микро- и макрососудистых осложнений.

Материал и методы

Из регистра СД Алтайского края за 2014г была сделана выборка пациентов с СД 1, которая составила 3190 человек. Все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты без МС (группа 1) и с МС (группа 2). За критерии МС была взята классификация IDF, 2005 [3], в которой в качестве основного критерия была принята окружность талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин и наличие 2 из следующих показателей: уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,1$ ммоль/л у женщин, уровень АД $> 130/85$ мм рт.ст. Гипергликемия, как одна из составляющих МС, в нашем исследовании в качестве критерия МС не включалась.

В группу 1 вошло 2963 человека (92,9%), в группу 2 — 227 человек (7,1%). С включением СД 1 в критерии МС распространенность МС составила бы 26,2% (837 человек).

В каждой группе проведен анализ распространенности микро- и макроваскулярных осложнений как в целом, так и среди мужчин и женщин. Проведен анализ распространенности данных осложнений

после стандартизации по полу и возрасту. За стандарт взята сумма пациентов с МС и без него.

Статистический анализ. При создании баз данных использовали редактор электронных таблиц Microsoft Excel. В результате сбора материала были получены абсолютные числа, являющиеся первичной информацией об объекте исследования. Для сопоставления результатов исследования рассчитывали относительные показатели распространенности, определялись достоверные различия показателей в группах.

При обработке и представлении статистического материала использовался пакет прикладных программ STATISTICA (Stat Soft-Russia, 8,0). Разница показателей проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Результат считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов в группах 1 и 2 представлена в таблице 1.

Средний возраст пациентов с СД 1 и МС статистически значимо был выше на $13 \pm 2,4$ года, чем пациентов без МС. Среди пациентов группы 1 соотношение мужчин и женщин составило 1:0,8, в группе с МС — 1:2,1. То есть, в группе пациентов с МС статистически значимо ($p < 0,001$) было больше женщин, чем мужчин, по сравнению с группой пациентов без МС.

Выявлено, что длительность СД 1 в группе 2 статистически значимо больше, чем в первой (в среднем — на 5,9 лет). При наличии МС у пациентов с СД 1 статистически значимо были больше средний вес (в среднем на 11,5 кг), ОТ (на 14,9 см), систолическое АД (на 12,5 мм рт.ст.), диастолическое АД (на 5,8 мм рт.ст.), распространенность избыточной массы тела (на 17%), ожирения (на 29%), АГ (на 53,8%), больше доза получаемого инсулина (на 4,3 ед). Таким образом, пациенты с СД 1 и с МС

Таблица 2

Распространенность микроангиопатий среди пациентов с СД 1 в зависимости от наличия или отсутствия МС

Осложнения	Группа 1		Группа 2		ОШ	95% ДИ	p
	Всего	Наличие осложнения абс./%	Всего	Наличие осложнения абс./%			
Ретинопатия	2963	1614/54,5	227	175/77,1	2,8	2,0-3,9	0,000
Нефропатия		965/32,6		113/49,8	2,1	1,6-2,7	0,000
Полинейропатия		1973/66,6		190/83,7	2,6	1,8-3,7	0,000

Таблица 3

Распространенность макроангиопатий среди пациентов с СД 1 в зависимости от наличия или отсутствия МС

Осложнения	Группа 1		Группа 2		ОШ	95% ДИ	p
	Всего	Наличие осложнения абс./%	Всего	Наличие осложнения абс./%			
ОНМК	2963	40/1,3	227	10/4,4	3,4	1,7-6,8	0,001
ОИМ		24/0,8		10/4,4	5,6	2,7-12,0	0,000
Стенокардия		106/3,6		34/15,0	4,7	3,1-7,2	0,000
ААНК		541/18,3		66/29,1	1,8	1,4-2,5	0,000

были более старшего возраста, с большей длительностью СД; имели более высокий вес, АД и дозу получаемого инсулина. Все это может приводить у них к дополнительному риску развития как микро-, так и макроангиопатий.

Распространенность микроангиопатий среди пациентов двух групп представлена в таблице 2.

Наличие МС у пациентов с СД 1 статистически значительно увеличивает риск развития ретинопатии в 2,8 раза, нефропатии — в 2,1 раза, полинейропатии — в 2,6 раза.

Распространенность ОНМК, ОИМ, стенокардии и атеросклероза артерий нижних конечностей среди пациентов обеих групп представлены в таблице 3.

Более значимо наличие МС у пациентов с СД 1 увеличивало наличие макроангиопатий. Риск развития ОНМК увеличивается в 3,4 раза. Но особенно сильно увеличивается ассоциация осложнений со стороны сердца. Риск развития стенокардии увеличивается в 4,7 раза, ОИМ — в 5,6 раза. В меньшей степени при наличии МС у пациентов с СД 1 увеличивается риск развития ААНК — в 1,8 раза.

В связи с тем, что группы 1 и 2 значительно отличались по возрасту и полу, мы провели изучение распространенности всех показателей после стандартизации по возрасту и полу. За стандарт взята сумма числа больных в обеих группах.

Риск развития микроангиопатий в зависимости от наличия МС при стандартизации показателей по возрасту и полу в целом по группе и среди мужчин и женщин в отдельности, представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, при стандартизации показателей сила ассоциации развития микроангиопатий с МС стала слабее, но оставалась статистически зна-

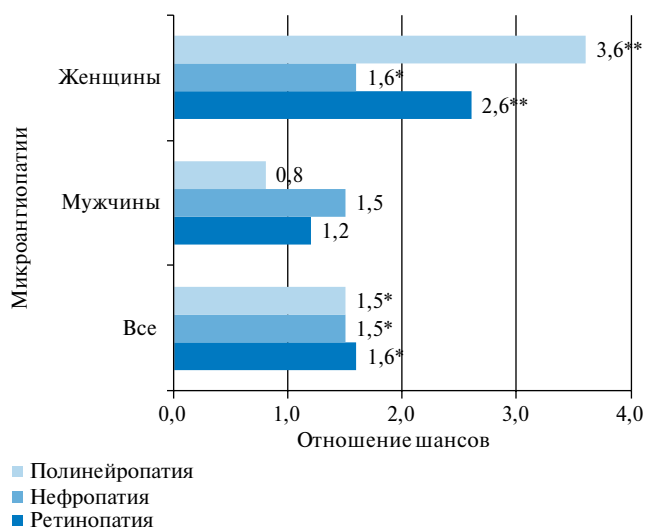


Рис. 1. Риск развития микроангиопатий у пациентов с СД 1 в зависимости от наличия МС у всех пациентов — мужчин и женщин.

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$.

чимой для всех показателей ($p < 0,01$): ОШ развития ретинопатии снизилось с 2,8 до 1,6; нефропатии — с 2,1 до 1,5; полинейропатии — с 2,6 до 1,5. Мы изучили показатели риска развития микроангиопатий после стандартизации по возрасту и полу отдельно у мужчин и женщин. Эти показатели также представлены на рисунке 1.

После стандартизации данных среди мужчин не получено статистически значимого увеличения риска микроангиопатий при наличии МС, тогда как у женщин МС приводит к значительному увеличению риска ($p < 0,02$), особенно ретинопатии (ОШ — 2,695%, ДИ 1,8-3,9; $p < 0,001$) и полинейропатии (ОШ — 3,695%, ДИ 2,3-5,5; $p < 0,001$). Таким образом,

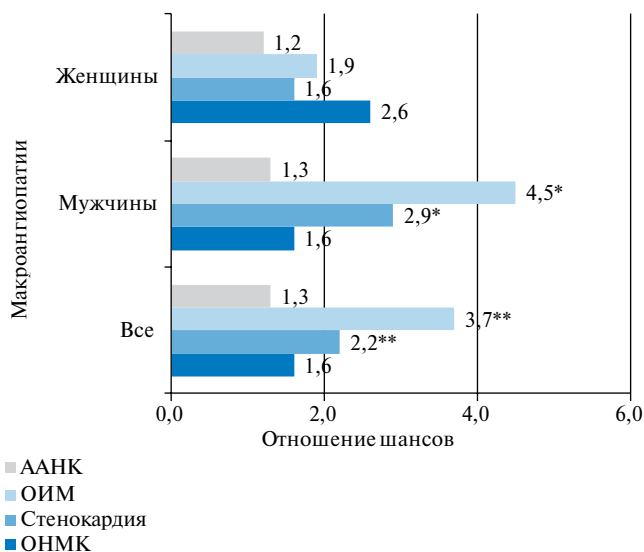


Рис. 2. Риск развития макроангиопатий у пациентов с СД 1 в зависимости от наличия МС у всех пациентов — мужчин и женщин.

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$.

МС увеличивает риск развития микроангиопатий, но только у женщин с СД 1.

Риск развития макроангиопатий в зависимости от наличия МС при стандартизации показателей по возрасту и полу в целом по группе и среди мужчин и женщин в отдельности представлены на рисунке 2.

При стандартизации показателей распространенности макроангиопатий по возрасту и полу не было получено увеличения риска развития ОНМК и ААНК в зависимости от наличия МС. Увеличение риска развития стенокардии и ОИМ после стандартизации по возрасту и полу сохранялось, но снизилась сила ассоциации: для стенокардии — с 5,6 до 2,2 ($p = 0,005$), для ОИМ — с 4,7 до 3,7 ($p = 0,004$). Это увеличение риска развития кардиальной патологии отмечалось

только среди мужчин: для стенокардии ОШ — 2,9 (95% ДИ 1,3–6,7 $p = 0,017$), для ОИМ — 4,5 (95% ДИ 1,3–15,8 $p = 0,047$). Среди женщин не получено статистически значимого увеличения риска развития макроангиопатий у пациентов с СД 1 в зависимости от наличия МС — только тенденция к увеличению, причем в большей степени для ОНМК.

Итак, при стандартизации по возрасту и полу сила ассоциации микроангиопатий и макроангиопатий снизилась. Кроме этого, влияние МС на риск развития осложнений СД 1 были различны у мужчин и женщин. МС у женщин увеличивает риск развития микроангиопатий, не влияя на развитие макроангиопатий. У мужчин МС не влияет на риск развития микроангиопатий, но увеличивает риск развития макроангиопатий.

Заключение

МС у пациентов с СД 1 в нашем исследовании встречался у 7,1% пациентов. Среди пациентов с СД 1 с МС статистически значимо больше было женщин, чем мужчин. Группа пациентов с СД и с МС старше на $13 \pm 2,4$ года, с более длительным анамнезом СД; среди них выше распространенность кардиометаболических факторов риска. При стандартизации по возрасту и полу наличие МС у пациентов с СД 1 статистически значимо увеличивало риск развития ретинопатии, нефропатии, полинейропатии, стенокардии и инфаркта миокарда. Имеются гендерные различия влияния МС на риск развития осложнений СД: у женщин МС увеличивает риск развития ретинопатии, нефропатии и полинейропатии; у мужчин — только риск развития макроангиопатий. Наличие МС у пациентов с СД 1 требует контроля не только гликемии, но и других показателей, связанных с МС. Необходимо учитывать значение пола в развитии осложнений у пациентов с СД 1.

Литература

1. Drapkina OM, Smirnov VI, Ivashkin VT. Insulin resistance and heart disease: is there a connection? Farmateka 2009; 5: 61–5. Russian (Драпкина О.М., Смирнов В.И., Ивашкин В.Т. Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? Фарматека 2009; 5: 61–5).
2. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, et al. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2006; 8(4): 404–11.
3. Ferrtira-Hermosillo A, Ramirez-Renteria C, Mendoza-Zubieta V, et al. Utility of the waist-to-height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2014; 6: 32.
4. Ljubic S, Boras J, Jazbec A, et al. Adiponectin has different mechanisms in type 1 and type 2 diabetes with C-peptide link. Clin Invest Med 2009; 32(4): E271–9.
5. Luczyński W, Szypowska A, Bosowski A, et al. Overweight, obesity and metabolic syndrome in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2010; 16(2): 83–8.
6. Leonova NV, Chumakova GA, Weigel AK, et al. The relationship of metabolic phenotypes with cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 1. Russian Journal of Cardiology 2014; 3: 102–6. Russian (Леонова Н.В., Чумакова Г.А., Вигель А.К. и др. Взаимосвязь метаболических фенотипов с сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом типа 1. Российский кардиологический журнал 2014; 3: 102–6).
7. Tanyansky DA, Firova EM, Shatilina LV, et al. Role of adipokines and nonesterified fatty acids in the development of insulin resistance. Problems of Endocrinology 2009; 3: 13–7. Russian (Танянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В. и др. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. Проблемы эндокринологии 2009; 3: 13–7).
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120(16): 1640–5.
9. Aschner P, Horton E, Leiter LA, et al. Global Partnership for Effective Diabetes Management. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract 2008; 62: 1255–64.
10. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, et al. Deficiencies of Cardiovascular Risk Prediction Models for Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1860–5.
11. Llauredó G, Gallart L, Tirado R, et al. Insulin resistance, low-grade inflammation and type 1 diabetes mellitus. Acta Diabetol 2012; 49 1): 33–9.
12. Timar R., Timar B., Degeratu D, et al. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. J Int. Med. Res. 2014; 42 (5): 1131–8.
13. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, et al. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. Metabolism 2014; 63(2): 181–7.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЖИРЕНИЯ И АДИПОКИНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Груздева О. В.^{1,3}, Акбашева О. Е.², Бородкина Д. А.³, Каретникова В. Н.^{1,3}, Дылева Ю. А.¹, Коков А. Н.¹, Федорова Т. С.², Барбараш О. Л.

Цель. Изучить маркеры инсулинорезистентности и адипокинового статуса у пациентов с висцеральным ожирением в динамике госпитального периода инфаркта миокарда и оценить нарушения углеводного обмена через год после перенесенного заболевания.

Материал и методы. Обследовано 94 пациента с инфарктом миокарда (ИМ), тип ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ), объему талии (ОТ) и площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ). На 1-е и 12-е сутки госпитализации определяли содержание глюкозы, инсулина, адипонектина, лептина и индекс инсулинорезистентности (ИР). В течение года после перенесенного заболевания оценивали новые случаи манифестации сахарного диабета второго типа (СД).

Результаты. По данным компьютерной томографии 69% пациентов с ИМ имеют висцеральное ожирение (ВО). В отличие от таких показателей ожирения как ИМТ и ОТ, площадь ВЖТ наиболее тесно связана с риском развития СД 2 типа. Показано, что если у пациента площадь ВЖТ составляет более 130 см², то вероятность развития СД 2 типа повышается в 3,6 раза. Наличие ИР и гиперлептинемии у пациентов с ВО увеличивает риск развития СД в отдаленном постинфарктном периоде, соответственно, в 3,5 и 3,7 раза, по сравнению с пациентами без ВО.

Заключение. Висцеральное ожирение связано с ИР, увеличением содержания лептина в 5,7 раза и высоким риском развития СД 2 типа через год после перенесенного ИМ.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 59–67
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-59-67

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, адипокины, инфаркт миокарда.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Томск; ³ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, Кемерово, Россия.

Груздева О. В.* — к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Акбашева О. Е. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Бородкина Д. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Каретникова В. Н. — д.м.н., заведующая лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Дылева Ю. А. — м.н.с., лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Коков А. Н. — к.м.н., заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, Федорова Т. С. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор НИИ, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
o_gruzdeva@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОБ — объем бедер, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — объем талии, ОШ — отношение шансов, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ПЖ — правый желудочек, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.01.2015
Рецензия получена 26.01.2015
Принята к публикации 02.02.2015

RELATIONSHIP OF OBESITY PARAMETERS AND ADIPOKINES WITH THE RISK OF 2ND TYPE DIABETES DEVELOPMENT IN A YEAR AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Gruzdeva O. V.¹, Akbasheva O. E.², Borodkina D. A.³, Karetnikova V. N.^{1,3}, Dyleva Yu. A.¹, Kokov A. N.¹, Fedorova T. S.², Barbarash O. L.^{1,3}

Aim. To study markers of insulin resistance and adipokine status in patients with visceral obesity in dynamics of hospital period of myocardial infarction and to evaluate carbohydrate metabolism changes in a year after the disease.

Material and methods. Totally 94 patients studied with myocardial infarction (MI). Type of obesity was defined with the body mass index (BMI), waist circumference (WC), area of visceral adipose tissue (VAT). At 1st and 12th day of hospitalization the glucose level, insulin, adiponectin, leptin were measured and the insulin resistance index (IR). During one-year follow-up we registered all novel cases of 2nd type diabetes (DM) onset.

Results. According to computed tomography (CT) data 69% of patients with MI have visceral obesity (VO). In contrast with such obesity parameters as BMI and WT, area of VAT is the most relevant index of the risk of DM development. It is shown that if the area of VAT in a patient is more than 130 cm² then the risk of DM is 3,6 times higher. Also IR and hyperleptinemia in patients with VO lead to increased risk of DM

onset in long-term post infarction period, resp., 3,5 and 3,7 times, comparing to the patients without VO.

Conclusion. Visceral obesity is related to IR, increased level of leptin 5,7 times and higher risk of DM onset during a year after MI.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 59–67
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-59-67

Key words: obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, adipokines, myocardial infarction.

¹FSBSI Scientific-Research Institute of Complex Problems in Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²SBEI HPE Siberian State Medical University of HM, Tomsk; ³SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy of HM, Kemerovo, Russia.

В настоящее время ожирение признано одним из ключевых звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [1]. Наиболее опасным считается висцеральная форма ожирения (ВО) [2].

Известно, что ВО является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у лиц пожилого и старческого возраста [3]. Также существует взаимосвязь между избыточным накоплением жира в висцеральном депо и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) у пациентов, перенесших ИМ [4].

Традиционным показателем ожирения принято считать индекс массы тела (ИМТ). Однако ИМТ может быть в норме, несмотря на то, что у пациента имеется избыток жировой ткани в абдоминальной области и существует риск развития ИМ. Показателем абдоминального ожирения является объем талии (ОТ). Но и этот критерий не продемонстрировал достаточно высокой точности и связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний СД 2 типа [5]. С внедрением в медицинскую практику компьютерной томографии появилась возможность определять площадь висцерального жира, что особенно актуально, так как именно ВО является самой опасной с точки зрения развития кардиоваскулярной патологии и СД [6]. Возможно, это обусловлено тем, что висцеральная жировая ткань служит не только местом для накопления и хранения энергетических субстратов, но и отвечает за синтез гормоноподобных веществ — адипокинов [7]. Адипокины играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма — от приема пищи до утилизации нутриентов на молекулярном уровне [4]. Предполагается, что ВО сопровождается переизбытком адипокинов, которые могут способствовать развитию инсулинорезистентности (ИР) [3], что на фоне катехоламинового стресса при ИМ может привести к манифестации сахарного диабета.

Цель исследования — изучить маркеры инсулинорезистентности и адипокинового статуса у пациентов с висцеральным ожирением в динамике госпитального периода инфаркта миокарда и оценить нарушения углеводного обмена через год после перенесенного заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 94 мужчины с диагнозом ИМ, верифицированного согласно критериям РКО: наличие типичного болевого синдрома продолжительностью более 15 минут, изменений ЭКГ (подъем ST как минимум в двух последовательных отведениях) и лабораторных показателей (повышение уровней КФК, КФК-MB, тропонина Т).

В исследование не вошли пациенты моложе 50 и старше 80 лет, с наличием СД 2 типа и выраженной

почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) в анамнезе.

У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Средний возраст пациентов составил 58,7 (52,2;69,9) лет.

Схема обследования пациентов включала в себя сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, регистрацию ЭКГ, определение массы тела (кг), роста (м), ОТ (см) и объема бедер (ОБ) (см), расчета ИМТ (кг/м²) и отношение ОТ/ОБ. Для количественной оценки жировой ткани в абдоминальной области всем пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография на компьютерном томографе LightspeedVCT 64 (GeneralElectric, США). Сканирование проводили на уровне тел позвонков L_{IV}-L_V на задержке дыхания, в положении пациента лежа на спине с поднятыми вверх руками. Для уменьшения эффекта суммации плотностных характеристик смежных тканей использовали срезы реконструкции толщиной 1 мм. Измеряли площадь висцеральной жировой ткани (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ) и соотношения этих показателей. Для диагностики висцерального ожирения (ВО) использовались два диагностических критерия: площадь ВЖТ >130 см² и коэффициент ВЖТ/ПЖТ >0,4 [8].

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии, пациенты были поделены на две группы: в первую группу вошли 64 пациента с ВО, во вторую группу — 30 человек без ВО (площадь ВЖТ менее 130 см² ВЖТ/ПЖТ ≤0,39).

Клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, наличию факторов риска ишемической болезни сердца — таких, как артериальная гипертензия (АГ) и курение, клиника стенокардии до развития ИМ, застойная хроническая сердечная недостаточность (СН) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (p>0,05). У всех пациентов в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии. На всем протяжении периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) применяли с одинаковой частотой у пациентов данных групп β-адреноблокаторы, иАПФ, блокаторы Са²⁺-каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин, клопидогрел и статины.

На 1-е и 12-е сутки ИМ производили определение показателей углеводного обмена, адипокинового статуса в сыворотке крови. На 12-е сутки ИМ оценены постпрандиальные значения гликемии, инсулина и С-пептида.

Определение уровня глюкозы проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i

Таблица 1

**Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда
в зависимости от наличия висцерального типа ожирения, n (%), Me (Q1;Q3)**

Характеристики	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64	Пациенты без висцерального ожирения, n=30	p
Возраст, лет	58 (54;69)	59 (50;67)	0,92
Факторы риска ИБС			
АГ в анамнезе	64 (100,0)	25 (83,3)	0,05
Курение в анамнезе	36 (56,6)	16 (53,3)	0,46
Отягощенная наследственность по:			
– ИБС	42 (65,6)	10 (30,0)	0,04
– СД	14 (21,8)	3 (10,0)	0,04
Особенности анамнеза			
Клиника стенокардии до развития инфаркта миокарда	34 (53,1)	20 (66,6)	0,65
ИМ в анамнезе	12 (18,8)	5 (16,6)	0,04
Хроническая СН по NYHA	6 (9,3)	3 (10,0%)	0,75
ОНМК в анамнезе	0	1 (3,3%)	1,0
Характеристики ИМ			
ИМ:			
– Q-образующий	51 (79,6)	24 (80,0)	0,59
– не Q-образующий	13 (20,4)	6 (20,0)	0,67
Локализация ИМ:			
– задняя стенка левого желудочка	42 (65,6)	16 (53,3)	0,62
– задняя стенка левого желудочка с захватом правого желудочка	7 (10,9)	4 (13,3)	0,68
– передняя стенка левого желудочка	12 (18,8)	8 (26,6)	0,54
– циркулярный	3 (4,7)	2 (6,6)	0,73
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде)			
Острая СН (Killip):			
I	44 (68,7)	20 (66,6)	0,67
II	13 (20,3)	7 (23,3)	0,55
III	6 (9,3)	3 (10,0)	0,69
IV	1 (6,4)	0	1,00
Нарушения ритма	17 (26,6)	8 (26,6)	0,85
Ранняя постинфарктная стенокардия	12 (18,7)	6 (20,0)	0,74
Рецидив ИМ	3 (4,6)	1 (3,3)	0,89
Биохимические маркеры ИМ			
Креатинфосфокиназа, Ед/л	340,2 (213,1;738,4)	253 (115,7;534,1)	0,02
Креатинфосфокиназа МБ, Ед/л	83 (37;178)	67 (36;144)	0,04
Тропонин Т, нг/мл	1,1 (0,88;3,1)	0,71 (0,17;1,2)	0,00
Функциональная активность ЛЖ			
Фракция выброса ЛЖ, %	51 (43;58)	54 (43;57)	0,627
Особенности коронарного русла			
Количество пораженных коронарных артерий:			
1 коронарная артерия	10 (15,6)	6 (20)	0,79
2 коронарные артерии	6 (9,4)	10 (33,3)	0,03
3 и более коронарных артерий	48 (75,0)	14 (46,6)	0,04
Стратегия лечения/группы препаратов			
Стентирование инфарктсвязанной артерии	64 (100)	30 (100)	0,79
Системная тромболитическая терапия	5 (7,8)	3 (10,0)	0,76
β -адреноблокаторы	63 (98,4)	30 (100)	0,82
иАПФ	58 (90,6)	26 (86,7)	0,68
Блокаторы Са ²⁺ -каналов	53 (82,8)	24 (82,8)	0,98
Диуретики	22 (34,3)	11 (36,6)	0,83
Нитраты	9 (14,0)	4 (13,3)	0,77
Аспирин	64 (100)	29 (96,6)	0,92
Гепарин	64 (100)	30 (100)	0,98
Клопидогрел	57 (89,0)	27 (90,0)	0,83
Статины	64 (100,0)	30 (100,0)	0,98

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет 2-го типа, СН — сердечная недостаточность.

Таблица 2

Антропометрические показатели ожирения у пациентов с инфарктом миокарда Me [(Q1;Q3)], n (%)

Характеристики	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64	Пациенты без висцерального ожирения, n=30	p
ИМТ, кг/м ²	26,7 (19,0;42,0)	29,4 (25,1;39,2)	0,02
Нормальная масса тела	24 (37,5)	6 (20)	0,02
Избыточная масса тела	20 (31,5)	14 (46,6)	0,2
I ст. ожирения	15 (23,4)	2 (6,7)	0,01
II ст. ожирения	3 (4,7)	2 (6,7)	0,23
III ст. ожирения	2 (3,1)	6 (20)	0,03
ОТ, см	103,8 (84,0;124,0)	96,8 (78,0;123,0)	0,04
ОБ, см	97,7 (90,0;120,0)	101,2 (84,0;140,0)	0,04
ОТ/ОБ	1,0 (0,9;1,2)	1,0 (0,7;1,1)	0,23
Площадь ВЖТ, см ²	162,2 (130,3;196,4)	119,0 (102,1;129,2)	0,00
Площадь ПЖТ, см ²	382,2 (236,4;435,0)	411,0 (334;470)	0,00
ВЖТ/ПЖТ	0,44 (0,38;0,62)	0,31 (0,18;0,55)	0,00

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань.

фирмы “Thermo Fisher Scientific” (Финляндия) с использованием стандартных тест-систем этой же фирмы. Уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы “Monobind Insulin ELISA” (США).

Чувствительность тканей к инсулину определяли с использованием количественного контрольного индекса чувствительности к инсулину: индекс НОМА, рассчитываемого по формуле:

НОМА-R=[Инсулин натощак (мкМЕ/мл)×глюкоза натощак (ммоль/л)]/22,5.

ИР фиксировали при значениях индекса НОМА-R>2,77.

С целью верификации диагноза СД 2 типа проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД: определяли гликемию натощак (после голодания в течение 8-14 часов) и через 2 часа после пероральной нагрузки, которая составляла 75 г безводной глюкозы, растворенной в 300 мл воды. В течение 3 дней, предшествующих тесту, пациент находился на произвольной (неограниченной) диете и сохранял должную физическую активность согласно наличию осложнений; последний вечерний прием пищи содержал 30-50г углеводов. В процессе ПГТТ не разрешалось курение.

При уровне гликемии натощак >7,8 ммоль/л проводили определение постпрандиальной гликемии (через 2 часа после приема пищи в количестве 20-24 г углеводов, 6-9 г белка и 8-11 г жира). СД 2 типа диагностировали на основании диагностических критериев СД (ВОЗ, 1999-2006): если уровень глюкозы венозной плазмы натощак >7,0 ммоль/л или через 2 часа после ПГТТ/постпрандиально >11,1 ммоль/л. Также в качестве диагностического критерия СД использовали уровень HbA_{1c} >6,5%. Адипонектин и лептин определяли методом иммуноферментного

анализа в сыворотке крови с использованием тест-системы “BioVendor Human Adiponectin ELISA” (Чехия).

В контрольную группу были включены 30 мужчин без выявленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами, вошедшими в исследование. Средний возраст лиц контрольной группы составил 58,42 (52,2;61,1) лет. По данным антропометрических исследований, ИМТ составил 24,3 (21,8;24,9), величина ОТ не превышала гендерную норму 92 (79;93) см и отношение ОТ/ОБ было ниже 1,0. По данным КТ ВО не зарегистрировано ни у одного из обследованных: площадь ВЖТ составила 110,0 (104,0;128,0) см², ВЖТ/ПЖТ — 0,35 (0,2;0,39).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ “STATISTICA 6.1” и “SPSS 17.0 for Windows”. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова — Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го квартилей (Me: Q1;Q3). Для сравнения независимых групп с отличным от нормального распределения признаков использовали U критерий Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития ВО с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) выполняли методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой (receiver operating characteristic) с определением ее площади (AUC). Различия считали статистически значимыми при p≤0,05.

Таблица 3

Базальные и постприандиальные показатели углеводного обмена и индекса НОМА у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода [Me (Q1;Q3)]

Показатели	Контрольная группа, n=30		Пациенты с висцеральным ожирением, n=64			Пациенты без висцерального ожирения, n=30		
			1-е сутки	12-е сутки		1-е сутки	12-е сутки	
	Б	П		Б	П		Б	П
	1	2	3	4	5	6	7	8
Глюкоза, ммоль/л	5,05 (4,9;5,4)	5,35 (5,1;5,7)	7,8 (4,3;9,9) $p_{1-3}=0,01$	7,1 (5,7;10,8) $p_{1-4}=0,02$	7,85 (5,9;9,7) $p_{2-5}=0,05$	7,5 (5,4;8,7) $p_{1-6}=0,01$	5,7 (5,2;7,6) $p_{4-7}=0,02$ $p_{6-7}=0,02$	6,0 (4,9;7,2) $p_{2-8}=0,04$ $p_{5-8}=0,04$
Инсулин, мМЕ/мл	9,62 (7,6;12,2)	16,5 (14,2;18,9)	14,7 (9,6;23,2) $p_{1-3}=0,003$	11,6 (5,7;19,5) $p_{3-4}=0,02$ $p_{1-4}=0,02$	46,88 (10,55;56,63) $p_{2-5}=0,02$	10,3 (7,8;13,0) $p_{1-6}=0,04$ $p_{3-6}=0,02$	8,9 (4,5;14,5) $p_{4-7}=0,02$ $p_{6-7}=0,04$	23,09 (4,36;47,61) $p_{2-8}=0,04$ $p_{5-8}=0,00$
С-пептид, нг/мл	1,7 (1,41;2,3)	3,2 (2,9;3,3)	2,3 (1,1;2,7) $p_{1-3}=0,02$	1,9 (0,9;2,5) $p_{2-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,03$	5,1 (1,5;5,7) $p_{2-5}=0,00$	1,8 (0,4;1,9) $p_{3-6}=0,01$	1,6 (0,7;1,8) $p_{4-7}=0,04$	3,5 (2,8;6,1) $p_{2-8}=0,03$ $p_{5-8}=0,03$

Примечания: Б — базальный уровень глюкозы, П — постприандиальный уровень глюкозы, p — статистический уровень значимости.

Результаты

Результаты антропометрических исследований свидетельствуют, что у 69% пациентов с ИМ имеется ВО. Среди пациентов с ВО в одинаковых пропорциях присутствовали лица как с нормальной, так и с избыточной массой тела (табл. 2). При этом ИМТ при ВО был ниже, по сравнению с пациентами без ВО. В группе больных без ВО ИМТ был, напротив, выше, что сопровождалось избыточной массой тела и присутствием лиц с 3 степенью ожирения.

Абдоминальное ожирение (ОТ более 94 см) регистрировалось чаще также в группе пациентов без ВО, что, по-видимому, было обусловлено увеличением площади ПЖТ, а не ВЖТ.

С учетом тесной патогенетической связи ожирения и инсулинорезистентности на 1-е и 12-е сутки ИМ были проанализированы маркеры ИР (базальный и постприандиальный уровень глюкозы, инсулина, С-пептида и индекс НОМА). Результаты определения показателей углеводного обмена представлены в таблице 3.

На 1-е сутки ИМ у пациентов обеих групп регистрировалось повышение уровня гликемии по сравнению с группой контроля (табл. 3). При этом у пациентов с ВО повышение уровня глюкозы отмечено в течение всего периода наблюдения, в то время как у пациентов без ВО уровень гликемии снижался и на 12-е сутки достигал значений лиц контрольной группы ($p \geq 0,05$).

При ВО высокий уровень глюкозы сопровождался увеличением концентрации инсулина, С-пептида и возрастанием индекса НОМА по сравнению с больными без ВО. Так на 1-е сутки ИМ у пациентов с ВО базальный уровень инсулина и С-пептида, значения индекса НОМА превышали показатели группы лиц без ВО в 1,42 раза, 1,28 и 1,6 раза, соответственно (табл. 3, рис. 1).

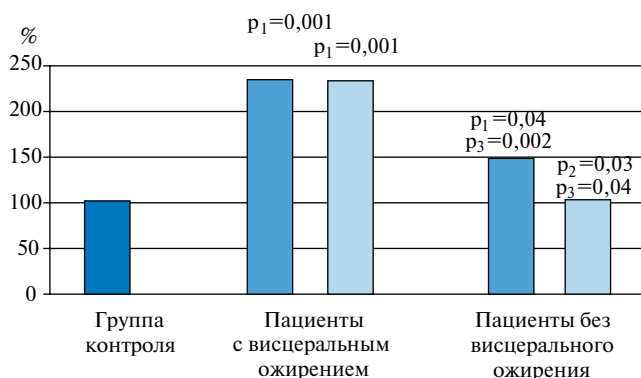


Рис. 1. Индекс НОМА у больных ИМ в динамике госпитального периода.

Примечание: p_1 — с группой контроля, p_2 — между 1-ми и 12-ми сутками, p_3 — между группами.

На 12-е сутки наблюдалось снижение концентрации инсулина и С-пептида в обеих группах, однако у пациентов с ВО уровень инсулина превышал показатели пациентов без ВО в 1,34 раза по сравнению с пациентами без ВО. К 12-му дню у лиц с ВО индекс НОМА не претерпевал существенных изменений, в то время как у лиц без ВО индекс снижался и достигал значений лиц контрольной группы.

На фоне течения ИМ регистрировалось повышение не только базального, но и постприандиального уровня глюкозы, инсулина и С-пептида. Причем наиболее ярко нарушения были выражены у пациентов с ВО. Так постприандиальные концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в 1-й группе были выше в 1,31, 2 и 1,45 раза, чем у пациентов без ВО и в 2,8 и 1,6 раза группы контроля, соответственно, ($p < 0,05$).

Важную роль в регуляции углеводного метаболизма имеют адипокины. Для всех больных ИМ характерен дисбаланс данных показателей, особенно выражен-

Таблица 4

**Показатели адипокинового статуса у пациентов с инфарктом миокарда
с наличием и отсутствием ВО в динамике госпитального периода [Ме (Q1;Q3)]**

Показатели	Контрольная группа, n=30	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64		Пациенты без висцерального ожирения, n=30	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
	1	2	3	4	5
Лептин, нг/мл	5,1 (4,6;5,3)	29,3 (15,0;41,4) $p_{1-2}=0,01$	20,07 (14,4;30,1) $p_{1-3}=0,00$ $p_{2-3}=0,00$	14,6 (9,1;22,0) $p_{1-4}=0,00$ $p_{2-4}=0,00$	9,7 (5,8;10,7) $p_{1-5}=0,00$ $p_{3-5}=0,00$ $p_{4-5}=0,00$
Адипонектин, мг/мл	13,3 (9,4;14,5)	7,7 (5,4;10,6) $p_{1-2}=0,01$	8,3 (5,3;11,2) $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,04$	9,7 (8,5;13,0) $p_{1-4}=0,02$	12,3 (8,7;16,3) $p_{1-5}=0,04$ $p_{3-5}=0,02$ $p_{4-5}=0,04$

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Таблица 5

Нарушения углеводного обмена через год после перенесенного ИМ, n (%)

Показатели	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64	Пациенты без висцерального ожирения, n=30
НГН	6 (9,3)	0
НТГ	11 (17,2)	0
Дебют СД 2 типа	11 (17,2)	0

ный в группе пациентов с ВО (табл. 4). На 1-е сутки ИМ у пациентов 1 группы концентрация лептина оказалась в 2 раза выше, чем у пациентов без ВО и в 5,7 раз выше, чем в контрольной группе. На 12-е сутки у пациентов с ВО концентрация лептина снижалась в 1,4 раза, но превышала значения пациентов без ВО и контрольной группы в 2 и 4 раза, соответственно.

В отличие от лептина, концентрация адипонектина на 1-е сутки ИМ у пациентов с ВО снижалась в 1,7 раза по сравнению со здоровыми лицами и в 1,3 раза по сравнению с пациентами без ВО. К 12-м суткам ИМ концентрация адипонектина в группе с ВО оставалась сниженной, в то время как у больных без ВО наблюдалось увеличение уровня адипонектина, который приближался к контрольным значениям.

Нарушения углеводного и адипокинового баланса у пациентов с ВО сопровождалось манифестацией СД 2 типа через год после перенесенного ИМ (табл. 5). У 11 человек в группе больных с ВО был диагностирован СД, у 11 человек — выявлено нарушение толерантности к глюкозе, еще у 6 человек — нарушение гликемии натощак. Среди пациентов без ВО подобные изменения не регистрировались.

С целью определения прогностического значения данных антропометрии, инструментальных методов исследования и биомаркеров в отношении риска развития СД через год после ИМ использован метод однофакторной логистической регрессии и ROC-анализа (табл. 6). Результаты проведенного исследования показали, что среди антропометрических параметров наибольшей прогностической значимостью

обладала величина площади ВЖТ, при ее значении более 130 см² вероятность развития СД 2 типа повышается в 3,6 раза (AUC-0,91, $p=0,00$). ИМТ не обладал высокой диагностической значимостью. Среди маркеров углеводного обмена и адипокинового статуса высокой диагностической ценностью обладал индекс НОМА и уровень лептина как на 1-е, так и на 12-е сутки.

Таким образом, выявлено неблагоприятное течение ИМ у пациентов с ВО, что проявляется манифестацией СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде. Биохимической основой патологического процесса является наличие базальной и постпрандиальной гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а также адипокинового дисбаланса в остром периоде ИМ, максимально выраженное у пациентов с ВО.

Среди больных с ВО значительно чаще регистрировалась отягощенная наследственность по СД 2 типа и ИБС, а также ИМ в анамнезе, по сравнению с больными без ВО. Полученные результаты указывали на преобладание Q-образующего ИМ передней стенки левого желудочка (ЛЖ) в обеих группах. Группы пациентов значимо не различались по частоте осложнений госпитального периода ИМ, величине фракции выброса ЛЖ ($p>0,05$). В обеих исследуемых группах регистрировалось многососудистое поражение коронарного русла. Однако, при ВО атеросклеротическое поражение коронарного бассейна было выражено в большей степени (чаще выявлялось поражение 3-х и более коронарных артерий).

Таблица 6

**Отношение шансов развития СД в зависимости от антрометрических
и биохимических показателей через год после ИМ**

Тестовые переменные	ОШ	95%-й ДИ	AUC	p
Антропометрические данные				
ИМТ	1,3	1,0-1,1	0,55	0,07
ОТ	1,7	1,4-1,9	0,76	0,01
ОБ	1,6	1,4-1,8	0,72	0,01
ОТ/ОБ	1,9	1,8-2,3	0,84	0,01
Площадь ВЖТ, см ²	3,6	2,2-4,2	0,91	0,00
Площадь ПЖТ, см ²	1,1	0,9-1,2	0,55	0,09
ВЖТ/ПЖТ	1,6	1,4-1,8	0,72	0,01
Показатели углеводного обмена				
Базальный уровень глюкозы, 1-е сутки, ммоль/л	1,2	1,1-1,4	0,72	0,01
Базальный уровень глюкозы, 12-е сутки, ммоль/л	1,3	1,1-1,5	0,74	0,03
Поспрандиальный уровень глюкозы, 12-е сутки, ммоль/л	1,9	1,6-2,1	0,82	0,00
Базальный уровень инсулин, 1-е сутки, мкМЕд/мл	1,2	1,1-1,4	0,72	0,02
Базальный уровень инсулин, 12-е сутки, мкМЕд/мл	1,3	1,1-1,5	0,77	0,04
Постпрандиальный уровень инсулина, 12-е сутки, мкМЕд/мл	1,6	1,2-1,8	0,79	0,01
Базальный уровень С-пептида, 1-е сутки, нг/мл	1,2	1,2-1,6	0,72	0,03
Базальный уровень С-пептида, 12-е сутки, нг/мл	1,5	1,1-1,5	0,76	0,03
Постпрандиальный уровень С-пептида, 12-е сутки, нг/мл	1,7	1,5-1,9	0,80	0,01
Индекс НОМА, 1-е сутки	1,8	2,9-4,1	0,75	0,00
Индекс НОМА, 12-е сутки	3,5	2,8-3,9	0,93	0,00
Показатели адипокинового статуса				
Адипонектин, 1-е сутки, мг/мл	0,7	0,6-0,8	0,74	0,00
Адипонектин, 12-е сутки, мг/мл	0,6	0,5-0,8	0,76	0,02
Лептин, 1-е сутки, нг/мл	3,7	2,9-4,0	0,96	0,00
Лептин, 12-е сутки, нг/мл	3,1	2,8-3,6	0,90	0,00

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань.

Обсуждение

Известно, что ожирение является общепризнанным фактором риска СД 2 типа [1]. В то же время, в практической медицине отсутствуют информативные показатели оценки риска развития СД 2 типа у пациентов с избыточной массой тела на фоне перенесенного ИМ.

Как правило, для оценки избыточной массы тела используются ИМТ и ОТ, которые коррелируют с риском развития ишемической болезни сердца и СД. Из них ОТ наиболее тесно связан с вероятностью появления новых случаев СД, так как отражает локализацию жира в абдоминальной части, наиболее неблагоприятной в отношении риска развития кардиометаболических осложнений. Однако в нашем исследовании ИМТ имел низкую информативность для развития СД 2 типа: при увеличении этого показателя риск манифестации СД возрастал в 1,3 раза. Более информативным был ОТ, при его увеличении риск повышался в 1,7 раза, а отношение ОТ/ОБ — в 1,9 раза (табл. 6). Наиболее информативным показателем ожирения, связанным с риском развития СД 2 типа, является площадь ВЖТ: риск возрастает в 3,6

раза (табл. 6). Низкая информативность ИМТ и ОТ, вероятно, связана в том, что эти параметры не учитывают соотношение мышечной, костной, жировой массы и характер распределения жировой ткани. В отличие от ИМТ и ОТ, ВЖТ отражает площадь висцерального жира в абдоминальном компартменте, наиболее опасном для развития ССЗ и СД 2 типа.

Так, согласно данным компьютерной томографии, позволяющей оценить площадь ВЖТ, более половины пациентов с ИМ имели ВО. Причем ИМТ у пациентов с ВО был достоверно ниже, чем у пациентов без ВО. Похожие результаты были получены Ogeoropoulos et al. В своей работе они показали, что ИМТ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью неправильно отражает количество жировой ткани у 41% обследованных больных. В когорте пациентов среднего возраста (62-66 лет) с нормальным, избыточным весом и ожирением, ИМТ точнее отражал состояние мышечной массы, чем жировой ткани [9].

Избыточное накопление висцерального жира представляет собой хорошо известный предвестник связанных с ожирением кардиометаболических изме-

нений [5]. Так, в нашем исследовании ВО ассоциировалось с многосудистым поражением коронарного русла и с большей степенью повреждения кардиомиоцитов при ИМ, о чем свидетельствуют более высокие максимальные значения общей креатинфосфокиназы и ее сердечной фракции МВ у лиц с ВО (табл. 1).

Избыток жировой ткани в висцеральной области связан с более высоким уровнем метаболической активности адипоцитов по сравнению с подкожным жиром. Известно, что в адипоцитах ВЖТ более интенсивно идут процессы синтеза жиров, биологически активных и гормоноподобных веществ. В отличие от адипоцитов подкожной клетчатки, висцеральные жировые клетки менее чувствительны к антилипидическим эффектам инсулина и более восприимчивы к действию катехоламинов, стимулирующих липолиз, что особенно актуально при катехоламиновом стрессе, характерном для ИМ [10]. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот по портальному кровотоку в печень, снижая чувствительность рецепторов к инсулину на гепатоцитах. В результате нарушается метаболический клиренс инсулина в печени, что способствует развитию системной гиперинсулинемии.

Гиперинсулинемия, в свою очередь, через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов в мышцах, усиливает ИР. Так на протяжении госпитального периода у пациентов с ВО выявлено повышение более чем в 1,5 раза индекса НОМА и других традиционных маркеров ИР (инсулина, С-пептида и глюкозы) относительно не только здоровых добровольцев, но и больных ИМ без ВО. Наиболее информативными параметрами в отношении оценки риска манифестации СД 2 типа являлись индекс НОМА и уровни постпрандиальной гликемии и инсулинемии.

При ИМ ведущую роль в развитии и прогрессировании ИР и ее различных проявлений могут играть адипокины, обладающие различными локальными, периферическими и центральными эффектами, влияющими на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии адипокинового дисбаланса у пациентов с ВО. Так, у больных с ВО наблюдалось повышение концентрации лептина и снижение содержания адипонектина в сыворотке крови в госпитальном периоде ИМ по сравнению с группой здоровых лиц и пациентов без ВО ($p < 0,05$). Высокий уровень лептина ассоциировался с более чем 3-х кратным увеличением риска развития СД 2 типа в постинфарктном периоде (табл. 6). У пациентов без ВО дисбаланс адипокинов был выявлен лишь на 1-е сутки ИМ,

а к 12-м суткам ИМ произошла нормализация данных показателей.

Ранее установлено, что для пациентов с ИМ характерен более высокий уровень лептина в сыворотке крови в отличие от здоровых лиц, причем независимо от массы тела [12, 13]. Возможно, это обусловлено активацией альтернативных источников лептина при ИМ. Известно, что кардиомиоциты способны экспрессировать указанный адипокин, который, по-видимому, может участвовать в регуляции метаболизма, нарушенного ишемией миокарда. Согласно экспериментальным данным, концентрация лептина в культуре кардиомиоцитов увеличивается при добавлении эндотелина-1 и ангиотензина II [14]. Обнаруженная нами высокая концентрация лептина в остром периоде ИМ, вероятно, свидетельствует в пользу индуцирующего влияния ишемии на продукцию лептина как адипоцитами, так и кардиомиоцитами. Наличие высокоактивной жировой ткани висцеральной локализации вносит существенный вклад в общее количество лептина. По-видимому, лептин может способствовать ограничению зоны некроза и регенерации миокарда в острый и ранний восстановительный период заболевания.

В то же время, известно, что повышение концентрации лептина в крови тесно связано с развитием ИР, являющейся не только характерным проявлением СД 2 типа, но и метаболическим фактором риска развития атеросклероза и ИМ [11]. Согласно данным Wallander M., высокий уровень лептина в сыворотке крови являлся предиктором не только повторных сердечно-сосудистых катастроф, но и достоверно предсказывал развитие нарушения толерантности к углеводам у пациентов с ИМ [15]. Одним из предполагаемых патофизиологических механизмов данного феномена является способность лептина модулировать клеточную сигнализацию инсулина, углеводный, липидный метаболизм и энергетический обмен, что, в конечном итоге, усиливает повреждение миокарда при ишемии [11].

В отличие от лептина, концентрация адипонектина, напротив, снижается при ИМ. В норме содержание адипонектина определяется размером и количеством висцеральных адипоцитов, которые производят больше адипонектина, чем подкожные адипоциты. Однако при ожирении наблюдается парадоксальное снижение концентрации адипонектина в кровотоке, что, по-видимому, обусловлено уменьшением его секреции [16]. Уменьшение продукции адипонектина при ожирении может быть связано с ингибированием транскрипции гена адипонектина воспалительными и ангиогенными факторами, которые выделяются гипертрофированными адипоцитами. Согласно полученным нами результатам, на 12-е сутки ИМ уровень адипонектина у пациентов без ВО приближался к таковому у здоровых лиц, тогда как у пациентов с ВО

оставался значимо пониженным. Дефицит адипонектина в госпитальном периоде ИМ увеличивает риск развития СД на 30%.

Заключение

Таким образом, ВО у пациентов с ИМ ассоциируется с более выраженной ИР, дисбалансом содержания лептина и адипонектина, развитием осложнения нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа после перенесенного ИМ. Диагностические показатели ожирения имеют разную информативность в отношении риска развития СД 2 типа: наибо-

лее высокую диагностическую способность демонстрирует площадь ВЖТ, наименьшую — ИМТ. Полученные результаты указывают на необходимость дифференцированного подхода в диагностике ожирения, с учетом характера распределения жировой ткани. Оценка распределения жировой ткани по данным КТ может иметь большее прогностическое значение, чем ИМТ. Сведения о наличии более высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и СД 2 типа позволяют своевременно провести адекватные терапевтические и профилактические мероприятия у больных с ВО.

Литература

1. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 233 (1): 104-12.
2. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 2006; 14: 16-9.
3. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, et al. Association of Visceral Adipose Tissue with Incident Myocardial Infarction in Older Men and Women. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (8): 741-9.
4. Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 114 (11): 1663-8.
5. Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 609-17.
6. Dedov II, Shestakova MV. Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes. М.: 2013. Russian (И.И. Дедов, М.В. Шестакова. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: 2013).
7. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA, et al. The morphology, structure and function of the heart in obese. *Russ J Cardiol* 2012; 4 (96): 93-9. Russian (Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, А.А. Козаренко и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4 (96): 93-9).
8. Bessesen DH. Update on Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2027-34.
9. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short-and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (silver spring)* 2008; 16: 442-50.
10. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 793-803.
11. Gruzdeva OV, Barbarash OL, Akbasheva OE, et al. The detection of leptin and metabolic markers of insulin resistance in patients with cardiac infarction. *Klin Lab Diagn* 2013; 2: 12-6. (О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, О.Е. Акбашева и др. Определение лептина и метаболических маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика* 2013; 2:12-6).
12. Khafaji HA, Bener AB, Rizk N, et al. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings. *BMC Res Notes* 2012; 29 (5): 262.
13. Soodini GR, Hamdy O. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2: 114-23.
14. Rajapurohitam V, Javadov S. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41 (2): 265-74.
15. Wallander M, Soderberg S, Norhammar A. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25 (8): 949-55.
16. Lessard J, Laforest S, Pelletier M, et al. Low abdominal subcutaneous preadipocyte adipogenesis is associated with visceral obesity, visceral adipocyte hypertrophy, and a dysmetabolic state. *Adipocyte* 2014; 3: 197-205.

СВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ БИОМАРКЕРАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Рагино Ю. И.¹, Тимошенко Н. А.¹, Чернявский А. М.², Цымбал С. Ю.², Щербакова Л. В.¹, Воевода М. И.¹

Цель. Изучить электрокардиографические (ЭКГ) маркеры метаболической кардиомиопатии (МК) и их ассоциации с компонентами и маркерами метаболического синдрома (МС) у мужчин с коронарным атеросклерозом (КА).

Материал и методы. В исследование было включено 77 мужчин в возрасте 42–77 лет со стенозирующим КА, верифицированным при проведении коронароангиографии (КАГ), без острого коронарного синдрома (ОКС) со стабильной стенокардией II–IV ФК — жителей Западной Сибири. Всем пациентам была проведена запись ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях с последующим кодированием по Миннесотскому коду. Анализировались такие ЭКГ маркеры МК, как продолжительность интервала Q-T, скорректированный интервал Q-T, смещение сегмента S-T выше изолинии >0,5 мм, депрессия сегмента S-T ниже изолинии >0,5 мм неишемического типа, изменения зубца T (уплощение или снижение амплитуды), инверсии, синдром TV1>TV6 (амплитуда T в V1 превышает амплитуду T в V6), признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нарушения ритма и проводимости. У всех пациентов были оценены такие компоненты и признаки МС, как объем талии, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), уровни в крови общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП-ХС, ЛВП-ХС), С-пептида и глюкозы.

Результаты. У мужчин с КА зарегистрированы следующие ЭКГ маркеры МК: аритмии у 38 человек, ГЛЖ — у 55, синдром TV1>TV6 — у 24, изменение зубца T — у 58, повышение сегмента S-T — у 44, депрессия сегмента S-T — у 23, удлинение интервала Q-T — у 5. МС в целом в обследованной группе был зарегистрирован у 80,5% мужчин. Обнаружены положительные корреляционные связи между длительностью интервала Q-T и значениями САД, между ЭКГ признаками ГЛЖ и повышенными уровнями в крови ХС, между повышенным уровнем в крови С-пептида и депрессией сегмента S-T. В группе пациентов с КА и с повышенным в крови уровнем С-пептида относительный риск развития депрессии сегмента S-T в 3,3 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем С-пептида. В группе пациентов с КА и повышенным уровнем ЛНП-ХС относительный риск развития ЭКГ признаков ГЛЖ в 3,8 раз больше, чем при КА и нормальном уровне ЛНП-ХС.

Заключение. Таким образом, наличие при коронарном атеросклерозе МС или отдельных его компонентов ассоциировано с наличием некоторых ЭКГ биомаркеров МК, что отражает общность влияния метаболических нарушений на возникновение и развитие этих заболеваний.

Ключевые слова: электрокардиографические биомаркеры, метаболическая кардиомиопатия, коронарный атеросклероз, метаболический синдром.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАН, Новосибирск; ²ФГБУ Новосибирский Научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени ак. Е. Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Тимошенко Н. А. — аспирантка, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, рук. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Цымбал С. Ю. — м.н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Щербакова Л. В. — с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ragino@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарный атеросклероз, КАГ — коронароангиография, КМП — кардиомиопатия, КШ — коронарное шунтирование, ЛВП-ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП-ХС — холестерин липопротеинов низкой плотности, МК — метаболическая кардиомиопатия, МКД — миокардиодистрофия, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — общий холестерин, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 10.02.2014
Рецензия получена 15.03.2014
Принята к публикации 21.03.2014

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 68–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-68-72>

RELATIONSHIP OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS WITH ELECTROCARDIOGRAPHIC BIOMARKERS OF METABOLIC CARDIOMYOPATHY IN MEN WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Ragino Yu. I.¹, Timoshenko N. A.¹, Chernjavskiy A. M.², Tsimbal S. Yu.², Scherbakova L. V.¹, Voevoda M. I.¹

Aim. To study electrocardiographic (ECG) markers of metabolic cardiomyopathy (MC) and their association with the components and markers of metabolic syndrome (MS) in men with coronary atherosclerosis (CA).

Material and methods. Totally 77 men included at the age 42–77 with stenotic CA verified by coronary angiography (CAG), without acute coronary syndrome (ACS) with stable angina (II–IV FC) — inhabitants of the Western Siberia. All patients underwent the recording of resting ECG in 12 standard leads with following coding by Minnesota code. The ECG markers of MC were studied as the QT duration, corrected QT, ST segment shift above isoline for more than 0,5 mm, ST depression below isoline >0,5 mm of nonischemic type, T wave changes (platening and amplitude decrease), inversion, TV1>TV6 syndrome (amplitude of T in V1 is higher than T in V6), signs of left ventricle hypertrophy (LVH), rhythm and conduction disorders. In all patients we also assessed the components of MS as waist circumference, body mass index, systolic and diastolic arterial pressure (SBP, DBP),

levels of total cholesterol (TC), low and high density lipoprotein cholesterol (LDL, HDL), C-peptide, glucose.

Results. In men with CA there were following ECG markers of MC found: arrhythmias in 38 patients, LVH in 55, TV1>TV6 in 24, T wave changes in 58, ST elevation in 44, ST depression in 23, prolonged QT in 5. MS in general in the group studied was found in 80,5% of men. The positive correlation was found for the length of QT and SBP values, for ECG signs of LVH with increased levels of TC, for increased C-peptide and ST depression. In the group of the patients with CA and increased C-peptide level relative risk of ST depression was 3,3 times more than in patients with normal C-peptide. In the group of CA and increased LDL relative risk of ECG signs of LVH was 3,8 times more than in CA and normal LDL.

Conclusion. Therefore the presence in coronary atherosclerosis of MS and its constituents is associated with the presence of some ECG biomarkers of MC that shows the partial similarity of the influences of metabolic disorders on development of the diseases.

Key words: electrocardiographic biomarkers, metabolic cardiomyopathy, coronary atherosclerosis, metabolic syndrome.

¹FSBI Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine of SD RAS, Novosibirsk; ²FSBI Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology n.a. ac. E. N. Meshalkin of HM, Novosibirsk, Russia.

Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остаются главной причиной смертности населения России. В последние годы появилась тенденция к изменению структуры ССЗ за счет возрастания удельного веса функциональных расстройств сердечной деятельности. Согласно классификации Рабочей группы экспертов ВОЗ совместно с Международным обществом кардиологов и Федерацией кардиологов (1986г) любые заболевания миокарда некоронарогенной природы, связанные с нарушением его функции, называют кардиомиопатиями (КМП) независимо от этиологии [1].

Метаболическая кардиомиопатия (МК) представляет собой невоспалительное поражение сердечной мышцы различной этиологии, в основе которого лежит нарушение обмена веществ и процесса образования энергии в ней. Это в свою очередь приводит к структурным повреждениям кардиомиоцитов и их органелл с последующим развитием дистрофического перерождения и нарушению многих функций миокарда, прежде всего — сократительной. По данным разных авторов, МК диагностируется в 25-60% случаев [2-3].

Электрокардиография (ЭКГ) помогает диагностировать МК [4-9]. Есть характерные изменения на ЭКГ при МК. На первой стадии МК — наличие изменений в стандартных отведениях — снижение или двугорбость зубцов Т и снижение сегмента ST. Изменения могут быть в III стандартном и avF отведениях — уплощение или снижение высоты зубца Т и снижение сегмента ST. Также характерен куполообразный подъем сегмента и двугорбость зубца Т в отведениях V2-V3. В случае наличия изменений в V5-V6 — зубец Т снижается и может быть двугорбым. Стадия 2 — двухфазные зубцы Т во II и отрицательные в III отведениях, а также более выраженные изменения в отведениях V2-V3 в сравнении с I стадией, двухфазный зубец Т в V5-V6. Стадия 3 — отрицательные зубцы Т в стандартных отведениях I, II, III и отрицательные зубцы в большинстве грудных отведений (V2-V6). При МК может наблюдаться ряд неспецифичных ЭКГ изменений, отражающих метаболические нарушения, предшествующие сократительной дисфункции миокарда. Удлинение интервала Q-T или синдром замедленной реполяризации, наблюдается при значительно выраженной МК, особенно при развитии сердечной недостаточности [7-9]. Характерным, но неспецифическим признаком МК являются изменения сегмента ST и зубца Т, отражающих процесс реполяризации клеточных мембран желудочков сердца. Изменения интервала ST обычно характеризуются его смещением книзу от изолинии (смещение неишемического типа),

иногда деформацией, увеличением его продолжительности. Изменения зубца Т заключаются в уплощении или снижении амплитуды, иногда инверсии, но отрицательный зубец Т несимметричный. Описанные изменения обычно регистрируются не в одном, а во многих отведениях. Часто отмечается синдром TV1>TV6 (т.е. амплитуда зубца Т в V1 превышает амплитуду Т в V6), тогда как в норме наоборот — TV1<TV6. При МК часто регистрируются: нарушения сердечного ритма (преимущественно экстрасистолическая аритмия, реже — пароксизмальная тахикардия, при тяжелом поражении миокарда, например при тиреотоксикозе, развивается мерцательная аритмия), возможны нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [10, 11].

В последние годы активно изучается метаболический синдром (МС), характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). У лиц с МС риск развития коронарного атеросклероза (КА), ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений значительно выше в сравнении с лицами без МС [12, 13]. Основным критерием МС является абдоминальное ожирение, когда окружность талии (ОТ) у мужчин >94 см. Ожирение определяется по индексу массы тела (ИМТ) $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$. Дополнительными критериями МС являются наличие АГ и АД >140/90 мм рт.ст., повышение уровней триглицеридов (ТГ) крови >1,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС) >3 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС) <1,0 ммоль/л, гипергликемия плазмы крови натощак >6,1 ммоль/л. Диагноз МС ставится при наличии у мужчин абдоминального ожирения и 2-х из дополнительных критериев [12].

При МС метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения в организме оказывают непосредственное влияние на миокард, вызывая его структурные и функциональные изменения. Митохондриальная дисфункция, повышенная активность окислительных процессов, инсулинорезистентность, гипергликемия, воспаление, дислипидемия, прямое липотоксическое действие на миокард липидов, свободных жирных кислот являются важными патогенетическими механизмами развития ремоделирования сердца и его функциональных изменений при

Таблица 1

Характеристика компонентов метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом

Показатели (n=77)	Нормальный уровень* (абс. число, %)	Повышенный уровень** (абс. число, %)	Различие
ОТ, см (норма ≤94,0, увеличение >94,0)	n=15, 19,5%	n=62, 80,5%	p<0,001
ИМТ, кг/м ² (нет ожирения <30,0, ожирение ≥30,0)	n=29, 37,7%	n=48, 62,3%	p<0,004
САД, мм рт.ст. (норма ≤140,0 повышение >140,0)	n=38, 49,4%	n=39, 50,6%	p>0,05
ДАД, мм рт.ст. (норма ≤90, повышение >90)	n=66, 85,7%	n=11, 14,3%	p<0,001
ХС, ммоль/л (норма ≤5,0, повышение >5,0)	n=19, 24,7%	n=58, 75,3%	p<0,001
ЛВП-ХС, ммоль/л (норма ≥1,0, снижение <1,0)	n=32, 41,6%	n=45, 58,4%	p<0,05
ЛНП-ХС, ммоль/л (норма ≤3,0, повышение >3,0)	n=19, 24,7%	n=58, 75,3%	p<0,001
Глюкоза, ммМ/л (норма ≤6,1, повышение >6,1)	n=56, 72,7%	n=21, 27,3%	p<0,001
С-пептид, нг/мл (условно норма <0,5, повышение ≥0,5)	n=55, 71,4%	n=22, 28,6%	p<0,001

Примечание: * — согласно рекомендациям ВНОК, ** — для ЛВП-ХС — сниженный уровень.

ожирении [4]. Есть данные о важной роли инсулинорезистентности в развитии сердечной недостаточности (СН) некоронарогенного генеза [14]. В норме ответ миокарда на нарушение метаболизма включает увеличение эффективности энергетического обмена. Инсулинорезистентность отменяет адаптивный ответ, способствует увеличению симпатической активности, окислительного стресса, а также развитию воспаления, липотоксичности и, в конечном итоге, фиброза. Развитие вследствие инсулинорезистентности миокардиодистрофии (МКД) было неоднократно продемонстрировано на животных моделях. В клинических исследованиях показана четкая связь между инсулинорезистентностью и развитием СН.

Настоящее исследование было посвящено оценке вышеописанных ЭКГ маркеров МК и поиску их ассоциаций с отдельными компонентами МС у мужчин с КА в рамках изучения проблемы общности влияния метаболических нарушений в организме на возникновение и развитие этих заболеваний.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ ФГБУ НИИТПМ СО РАМН и ФГБУ ННИИПК им. Е. Н. Мешалкина МЗ и СР РФ и одобрено этическими комитетами обоих учреждений.

В исследование были включены 77 мужчин в возрасте 42-77 лет с коронароангиографически (КАГ) верифицированным КА, с ИБС без острого коронарного синдрома (ОКС), со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса — жителей Западной Сибири (Новосибирск, Омск, Тюмень, Барнаул, Томск, Красноярск, Кемерово). Все пациенты заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 6 месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Всем обследованным пациентам была проведена запись ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях с последующим кодированием по Миннесотскому коду. Анализировались такие ЭКГ маркеры МК как продолжительность интервала Q-T, скорректированный интервал Q-T, смещение сегмента ST выше изолинии >5 мм, депрессия сегмента ST ниже изолинии >5 мм неишемического типа, изменения зубца T (уплощение или снижение амплитуды), инверсии, синдром TV1>TV6 (амплитуда T в V1 превышает амплитуду T в V6), признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма и проводимости [15].

Для диагностики компонентов и признаков МС были использованы вышеописанные критерии Российских рекомендаций экспертов ВНОК 2008г [12]. У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля (общий ХС, ТГ, ЛВП-ХС и ЛНП-ХС) и глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе KoneLab 300i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = -0,137+1,047 x глюкоза сыворотки (ммоль/л). Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs определяли в сыворотке крови уровни С-пептида (тест-системы DSL).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 11.5). Использовали критерии оценки статистических гипотез: независимый t критерий Стьюдента, критерий Стьюдента для альтернатив. Применяли корреляционный, линейно-регрессионный и логистический регрессионный анализы, One-Way ANOVA анализ с использованием критерия Даннета для множественного межгруппового сравнения. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Таблица 2

**Корреляционные связи ЭКГ биомаркеров МК
с компонентами МС у мужчин с КА (коэффициент корреляции Спирмена)**

Компоненты МС ЭКГ маркеры МК	ОТ	ИМТ	САД	ХС	ЛВП-ХС	ЛНП-ХС	Глюкоза	С-пептид
ГЛЖ	0,037	0,017	-0,064	0,362**	0,187	0,263*	0,107	0,090
Синдром TV1>TV6	-0,017	0,087	-0,027	0,064	0,140	0,097	0,171	0,127
Изменение зубца Т	-0,180	0,004	0,115	0,211	0,057	0,184	-0,101	0,020
Повышение сегмента S-T	-0,072	0,083	0,019	0,053	-0,10	0,049	0,029	0,064
Депрессия сегмента S-T	-0,007	0,090	0,002	-0,081	0,078	0,021	0,105	0,262**
Удлинение интервала Q-T	0,075	0,036	0,317**	-0,107	-0,017	0,004	-0,178	-0,172
Нарушения ритма	0,000	0,080	-0,120	0,104	-0,072	0,113	0,005	0,035

Примечание: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Настоящее исследование основывается на научной гипотезе о том, что поражение миокарда ишемического генеза (ишемические изменения на ЭКГ) вследствие ишемии за счет сужения коронарных артерий атеросклеротическими бляшками при КА происходит независимо от поражений миокарда метаболического генеза (ЭКГ признаки МК) при МС. Весь комплекс метаболических нарушений, возникающий вследствие абдоминального ожирения и инсулинорезистентности, затрагивает и миокард, вызывая развитие МК.

У 77 мужчин с КА зарегистрированы следующие ЭКГ биомаркеры МК: аритмии у 38 человек (49,4%), ГЛЖ — у 55 (71,4%), синдром TV1>TV6 — у 24 (31,2%), изменение зубца Т — у 58 (75,3%), повышение сегмента ST — у 44 (57,1%), депрессия сегмента ST — у 23 (29,9%), удлинение интервала Q-T — у 5 (6,5%) [15].

При оценке признаков МС у 62,3% мужчин с КА показатель ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² свидетельствовал о наличии ожирения (табл. 1). Средние значения в группе в целом были $30,2 \pm 3,4$ кг/м². Результаты оценки ОТ показали наличие абдоминального ожирения у большинства мужчин (80,5%).

Повышенные цифры систолического АД (≥ 140 мм рт.ст.) были у половины (50,6%), а диастолического АД — у 14,3% мужчин с КА.

Повышенный уровень ХС крови был у 75,3% мужчин и в целом средний уровень показателя в группе был повышенным — 6,0 ммоль/л. Показатель ЛВП-ХС был низким у большинства обследованных (58,4%). Уровень ЛНП-ХС был повышенным также у большинства (75,3%) обследованных. Результаты измерения гликемии плазмы натощак показали, что этот показатель был $>6,1$ ммоль/л у 27,3% мужчин, а у 72,7% — в пределах нормальных значений (табл. 1).

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются ключевыми в патогенезе МС и важными факторами в развитии МК. У всех пациентов с КА был исследован уровень в крови С-пептида — устойчивого

фрагмента эндогенно продуцируемого проинсулина и четко соответствующего уровню инсулина, вырабатываемого в организме. Согласно рекомендациям по клинко-лабораторной диагностике сахарного диабета, составленным экспертами American Diabetes Association (2002), уровень С-пептида в крови $\geq 0,5$ нг/мл мы оценивали как повышенный (табл. 1). Повышение уровня С-пептида было у 28,6% мужчин с КА.

Результаты комплексной оценки исследованных признаков МС (основного и дополнительных) в целом в группе выявили его наличие у всех 62 мужчин с абдоминальным ожирением, т.е. у 80,5% мужчин с коронарным атеросклерозом.

Второй раздел исследования был посвящен оценке корреляций (табл. 2) и ассоциаций компонентов МС у мужчин с коронарным атеросклерозом с ЭКГ биомаркерами МК.

Многочисленные взаимосвязанные метаболические и эндокринные нарушения, свойственные МС, могут способствовать появлению патологических расстройств, предрасполагающих к возникновению желудочковых аритмий [6], а нарушения ритма и проводимости, в свою очередь, являются биомаркером МК.

Одним из факторов риска сердечно-сосудистых нарушений является неравномерность реполяризации желудочков, которую оценивают с помощью длительности и дисперсии интервала Q-T [8]. В исследовании S. Soyudinc et al. [9] в группе из 83 больных отмечено, что наличие неосложненного МС сопряжено с более высокими минимальными и максимальными значениями скорректированного интервала Q-T, а также его дисперсии. Аналогичный результат получен в Турции на 1009 больных с МС, и что у мужчин и женщин значения скорректированного интервала Q-T были достоверно выше, чем у лиц без МС [7]. У больных с АГ наиболее выраженная гетерогенность реполяризации миокарда отмечается при увеличении числа признаков МС. В нашем исследовании обнаружены положительные корреляционные связи между длительностью интервала Q-T и компонентом МС — САД.

Достаточно длительное существование МС способствует формированию морфологических изменений, к которым относится ГЛЖ. Так, по данным Фремингемского исследования, ГЛЖ является независимым фактором риска внезапной смерти на протяжении ближайших 14 лет (при повышенной массе левого желудочка относительный риск достоверно увеличивается в 1,53 раза, при ультразвуковых признаках гипертрофии — в 3,28 раза). При изучении 707 пациентов 45–54 лет в рамках популяционного исследования Gubbio масса левого желудочка, оцененная при эхокардиографии, была достоверно выше при МС и наиболее тесно коррелировала с ОТ, наличием повышенного АД и гипергликемии [10]. Связь ГЛЖ с ожирением подтверждают и результаты исследования F. Guerra et al, выполненного на 380 больных с эссенциальной АГ в возрасте 65 лет и старше [11]. Эти закономерности соответствуют представлениям о формировании характерных структурных изменений сердца при ожирении, повышающих риск внезапной сердечной смерти, что, как полагают, во многом опосредовано обменными нарушениями, описанными при МС [14].

В нашем исследовании зафиксированы положительные корреляционные связи между ЭКГ признаками ГЛЖ и повышенными уровнями в крови ХС и ЛНП-ХС (табл. 2). Также выявлено, что в группе пациентов с КА и повышенным уровнем ЛНП-ХС относительный риск развития ЭКГ признаков ГЛЖ в 3,8 раз больше, чем при КА и нормальном

(<3,0 ммоль/л) уровне ЛНП-ХС (OR=3,8; $p<0,05$; 95% CI: 1,26–13,05).

Нами обнаружена также положительная корреляция между повышенным уровнем в крови С-пептида и депрессией сегмента S-T. Кроме того, в группе пациентов с КА и с повышенным в крови уровнем С-пептида относительный риск развития депрессии сегмента S-T в 3,3 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем С-пептида (OR=3,3; $p<0,01$; 95% CI: 1,12–9,9).

Таким образом, наличие при коронарном атеросклерозе МС или отдельных его компонентов ассоциировано с наличием ЭКГ характеристик МК, что отражает общность влияния метаболических нарушений в организме на возникновение и развитие этих заболеваний.

Резюмируя полученные результаты, необходимо отметить, что метаболические, дистрофические, липидные, воспалительные, окислительные и гормональные нарушения при метаболическом синдроме, по-видимому, могут играть значимую роль в развитии и прогрессии МК. При развитии и прогрессии атеросклероза, в том числе коронарного, на фоне МС эти патологические изменения миокарда, вероятно, становятся более выраженными. По-видимому, существует прямая патогенетическая связь развития на фоне МС МК независимо от развития коронарного атеросклероза. Поэтому изучение ЭКГ диагностики и ЭКГ маркеров МК представляется важным и актуальным у лиц не только с МС, но и, особенно, у лиц с КА и ИБС на фоне МС.

Литература

- Shostak NA, Yakushin SS, Filippov EV. Cardiomyopathy. Cardiology. National guidelines. Ed. Belenkov YuN, Oganov RG. M.: GEOTAR-Media, 2007; 887–900. Russian (Шостак Н.А., Якушин С.С., Филиппов Е.В. Кардиомиопатии. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007; 887–900).
- Timoshenko NA, Ragino Yul, Voevoda MI. Metabolic cardiomyopathy: state of the problem. Atherosclerosis, 2013; 9 (1): 65–77. Russian (Тимошенко Н.А., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Метаболическая кардиомиопатия. Современное состояние проблемы. Атеросклероз, 2013; 9 (1): 65–77).
- Semernin EN, Gudkova AY. Metabolic cardiomyopathies: system and cardiomyopathy karnitin deficiency, lipotoxic cardiomyopathy. Bulletin of the federal center of heart, blood and endocrinology of V.A. Almazov. 2010; 5: 24–38. Russian (Семернин Е.Н., Гудкова А.Я. Метаболические кардиомиопатии: системный и кардиомиопатический карнитинный дефицит, липотоксическая кардиомиопатия. Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, 2010; 5: 24–38).
- Chumakova GA, Veselovsky NG, Kozarenko AA, et al. Features of morphology, structure and function of heart in obesity. Russ J Cardiol, 2012; 4 (96): 93–9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал, 2012; 4 (96): 93–9).
- Semenova LV, Gagarin VI, Prokopyev ES. Electrocardiography in diagnostics of diseases of cardiovascular system (the methodical management). International journal of applied and basic researches, 2013; 2: 24–5. Russian (Семенова Л.В., Гагарин В.И., Прокопьев Е.С. Электрокардиография в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы (методическое руководство). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2013; 2: 24–5).
- Shurygina VD, Shubik YV. Cardiac rhythm disorders and metabolic syndrome. Bulletin arrhythmology. 2008; 53: 56–63. Russian (Шурыгина В.Д., Шубик Ю.В. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме. Вестник аритмологии. 2008; 53: 56–63).
- Paksoy F, Ulas T, Bes C, et al. Corrected Qt interval in patients with metabolic syndrome. Dicle Med J. 2011; 38: 274–7.
- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. JACC. 2008; 52: 1179–99.
- Soydinc S, Davutoglu V, Akcay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2006; 11: 313–7.
- Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. J Hum Hypertens. 2007; 21: 795–801.
- Guerra F, Mancinelli L, Angelini L, et al. The Association of Left Ventricular Hypertrophy with Metabolic Syndrome is Dependent on Body Mass Index in Hypertensive Overweight or Obese Patients. PLoS One. 2011; 6 (1): e16630.
- Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations. Russian Scientific Society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8(6): 36 p, Suppl. 2. Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6): 36 с., приложение 2).
- Voevoda MI, Ragino Yul, Chernjavski AM, et al. High prevalence of metabolic syndrome in men with coronary atherosclerosis in Siberia. Russian Journal of Cardiology, 2010; 1: 65–70. Russian (Воевода М.И., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. и др. Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири. Российский кардиологический журнал, 2010; 1: 65–70).
- Wong C, MacLennan TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. Nat Clin Pract Cardiovasc Med., 2007; 4: 436–43.
- Timoshenko NA, Ragino Yul, Chernjavski AM, et al. Association of electrocardiographic markers of metabolic cardiomyopathy with long-term results of myocardial revascularization in men with coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology, 2014, 6(110): 57–61. Russian (Тимошенко Н.А., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. и др. Связь электрокардиографических маркеров метаболической кардиомиопатии с отдаленными результатами реваскуляризации миокарда у мужчин с коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал, 2014, 6(110): 57–61).

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ ФАЗЫ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА

Мычка В. Б.¹, Толстов С. Н.², Салов И. А.²

Цель. Изучение особенностей формирования метаболического синдрома (МС) у женщин в разные фазы климактерического периода в зависимости от массы тела и типа распределения жировой ткани.

Материал и методы. В исследование было включено 138 женщин климактерического периода: 1-я группа — 52 женщины в пременопаузе, 2-я группа — 86 женщин в периоде ранней постменопаузы. Возраст участниц исследований в 1-й группе составил 49,1 (48,0;51,0) лет, во 2-й группе — 53,9 (50,0;56,0) лет. Проводили исследование липидного профиля, МК и углеводного обмена, включая определение С-пептида, ИРИ и индекса HOMA-IR. Методом твердофазного ИФА в плазме крови определяли уровень SHBG и дигидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС). СМАД проводили в течение суток осциллометрическим методом.

Результаты. У большинства женщин в постменопаузальном периоде наблюдались неблагоприятные метаболические изменения липидного и углеводного обмена, характерные для МС. Нарушения липидного обмена у женщин выявлялись в периоде менопаузального перехода, но наибольшей выраженности достигали в период ранней постменопаузы. Наибольшие межгрупповые отличия были установлены по уровню ТГ крови и отношению ТГ к ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП. Отмечено повышение индекса HOMA-IR у женщин в постменопаузе — 1,49 (0,80-2,2) и 0,82 (0,3-1,4) у.е., соответственно, $p < 0,05$.

Выделено два типа МС — МетОНМ и МС при избыточной массе тела с преобладанием второго варианта МС у 90,6% женщин. Особенностью клинических проявлений МС с избыточной массой тела является выраженность метаболических и гормональных изменений — высокие уровни ТГ ($2,2 \pm 1,7$ и $1,65 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,01$) и МК ($371 \pm 84,4$ и $342 \pm 71,8$ мкмоль/л, $p < 0,05$), индекса HOMA-IR (3,9 (1,8;6,0) и 2,8 (1,7;4,5) у.е., $p < 0,05$), соответственно, и снижение уровня SHBG (387,7 (319,7;517,0) и 623,8 (396,3;720,0) нмоль/л, $p < 0,01$); установлено более тяжелое течение АГ.

Заключение. Уровень SHBG, наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений у женщин климактерического периода с МС.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 73–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-73-78>

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, избыточная масса тела, метаболическое ожирение, глобулин, связывающий половые гормоны.

¹МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва; ²ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского МЗ России, Саратов, Россия.

Мычка В. Б. — д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Толстов С. Н.* — к.м.н., заведующий кардиологическим отделением, докторант кафедры акушерства и гинекологии, Салов И. А. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tolstovsn@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое АД, ДГЭАС — дигидроэпиандростерон-сульфат, ИВГ — индекс времени гипертензии, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ИРИ — иммунореактивный инсулин, ИФА — иммуноферментный анализ, КП — климактерический период, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МетОНМ — метаболическое ожирение при нормальной массе тела, МК — мочевая кислота, МС — метаболический синдром, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПАД — пульсовое АД, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ХС — холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, SHBG — уровень глобулина, связывающего половые гормоны.

Рукопись получена 05.02.2015

Рецензия получена 09.02.2015

Принята к публикации 26.02.2015

SPECIFICS OF METABOLIC SYNDROME PATHOPHYSIOLOGY IN WOMEN AT DIFFERENT PHASES OF CLIMACTERIC PERIOD

Mychka V. B.¹, Tolstov S. N.², Salov I. A.²

Aim. To study the specifics of metabolic syndrome (MS) course in women at different stages of climacterics and relationship with body mass and adipose tissue localization pattern.

Material and methods. Totally 138 women included during the climacteric period: 1st group — 52 women in premenopausal period; 2nd group — 86 women in early postmenopause. The age of participants for the 1st group was 49,1 (48,0;51,0) years, 2nd group — 53,9 (50,0;56,0) years. We studied lipid profile, MK and carbohydrate metabolism including C-peptide, IRI and HOMA-IR. The method for the hard phase IEA in blood plasma used to measure SHBG and dihydroepiandrosterin-sulphate (DHEAS). ABPM was performed for 24 hours by oscillometric method.

Results. Most women in postmenopausal period had adverse metabolic changes in lipid and carbohydrate metabolisms relevant for MS. Lipid profile disorders in women at menopausal switch were found with the highest levels during early postmenopause. The highest intergroup differences were found by the levels of TG of the blood and relationship of TG to HDL, non-HDL. Also the increase of HOMA-IR marked in women at postmenopause 1,49 (0,80-2,2) and 0,82(0,3-1,4) units, resp., $p < 0,05$).

Two types of MS selected — MetONM and MS with overweight with the prevalence of the second type MS in 90,6% of women. The specifics of clinical presentation of MS in overweight is the severity of metabolic and hormonal changes — high levels of TG ($2,2 \pm 1,7$ и $1,65 \pm 0,3$ mmol/L, $p < 0,01$) and MK ($371 \pm 84,4$ и $342 \pm 71,8$ mcmol/L, $p < 0,05$), HOMA-IR (3,9 (1,8;6,0) и 2,8 (1,7;4,5) units, $p < 0,05$), resp., and decrease of SHBG (387,7 (319,7;517,0) и 623,8 (396,3;720,0) nmol/L, $p < 0,01$); more severe course of AH noted.

Conclusion. The level of SHBG is the most significant for representation of the severity of hormonal and metabolic changes in women during climacteric period with MS.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 73–78

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-73-78>

Key words: menopausal metabolic syndrome, overweight, metabolic obesity, sex hormones binding globulin.

¹MSMSU n.a. A. I. Evdokimov, Moscow; ²SBEI HPE Saratov SMU n.a. V. I. Razumovsky of MH, Saratov, Russia.

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска (ФР) у женщин имеется уникальный негативный ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе [1].

Накопление целого ряда ФР ССЗ у женщин после наступления менопаузы служит одним из обоснований концепции “менопаузального метаболического синдрома” (МС). МС у женщин является более значимым ФР, чем у мужчин. Половина всех сердечно-сосудистых событий у женщин возникает при наличии этого синдрома [2].

Клиническая значимость выявляемых нарушений заключается в том, что их сочетание ассоциируется с высоким риском развития ССЗ и сахарного диабета (СД) 2 типа [3].

Широкая распространенность, междисциплинарность проблемы МС особо подчеркивается в недавно вышедшем Консенсусе Экспертов по МС [4].

Несмотря на большой интерес в изучении МС в последние годы, до настоящего момента все имеющиеся критерии не в полной мере удовлетворяют специалистов в определении понятия МС. Остаются малоизученными начальные его проявления и особенности течения МС у женщин климактерического периода (КП) в зависимости от массы тела и типа распределения жировой ткани, малочисленны данные о взаимосвязи метаболических и гормональных нарушений у женщин этого возрастного периода, что и побудило нас к проведению данного исследования [4, 5].

Целью работы явилось изучение особенностей формирования МС у женщин в разные фазы КП в зависимости от массы тела и типа распределения жировой ткани.

Материал и методы

В исследование было включено 138 женщин КП в возрасте 51,1 (48,0;56,0) лет. После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые были разделены на две группы — в 1-ю группу вошло 52 женщины в пременопаузе (периode менопаузального перехода), 2-ю группу составили 86 женщин в периоде ранней постменопаузы.

Возраст участниц исследований в 1-й группе составил 49,1 (48,0;51,0) лет, во 2-й группе — 53,9 (50,0;56,0) лет. Возраст наступления менопаузы у женщин 2-й группы 50,3 (48,0;52,0) лет, медиана длительности менопаузы 3,5 (2,0;5,0) лет.

В исследование не включались женщины с клиническими проявлениями атеросклероза, ранее диагностированным СД 1 и 2 типа, развитием артериальной гипертензии (АГ) в репродуктивном периоде и симптоматической АГ, заболеваниями щитовидной железы, преждевременной и ранней менопаузой,

гистеровариэктомией, тяжелыми соматическими заболеваниями.

При включении в исследование у всех участниц определяли липидный профиль, мочевую кислоту (МК) и глюкозотолерантный тест.

Чувствительность периферических тканей к инсулину оценивали по концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида, которые определяли в плазме венозной крови утром натощак методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения степени инсулинорезистентности (ИР) определяли гомеостатический индекс ИР — НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Исследование гормонального статуса проводили методом твердофазного ИФА. В плазме крови определяли содержание глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG) и дигидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС). В качестве референтных значений использовали результаты, полученные в контрольной группе здоровых женщин.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили осциллометрическим методом при помощи аппарата МнСДП-2 (ООО “Пётр Телегин”, Россия) по общепринятой методике.

Для оценки степени ожирения вычисляли индекс Кетле (ИМТ) по известной формуле — (кг)/рост(м²). Выраженность абдоминального ожирения (АО) определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер. Величину ОТ >80 см и коэффициент ОТ/ОБ >0,85 расценивали как признак АО. Для диагностики МС использовали критерии Международной федерации диабета, 2005г.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы “Statistica 6.0”. В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%;75%)] если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Для исследования связи признаков рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена (r). За критический уровень значимости в исследовании принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе постменопаузальных женщин преобладали пациентки более старшего возраста, достоверно чаще в этой группе женщин выявляли АО, с большим постоянством диагностировался МС — у 53/62%

постменопаузальных женщин по сравнению с 11/21,1% женщинами в пременопаузе ($p<0,01$).

С наступлением менопаузы и утратой защитного влияния половых гормонов в организме женщины происходит множество изменений, способных оказывать неблагоприятное влияние на уровни сердечно-сосудистого риска [4, 6].

Распределение основных компонентов МС представлено на рисунке 1.

Представляет интерес изучение отдельных компонентов МС у женщин в разные фазы КП.

Особенности метаболических ФР у женщин в разные фазы КП. Наиболее типичными изменениями КП была быстрая прибавка массы тела у всех обследованных женщин, наиболее выраженная в группе постменопаузальных женщин.

У женщин в периоде менопаузального перехода ИМТ составил 25,6 (24,0;28,1) $\text{кг}/\text{м}^2$, что достоверно ниже, чем у постменопаузальных женщин — 29,5 (27,5;33,2), $p<0,05$. Превышение ИМТ выше нормальных значений наблюдалось у 68 (79%) женщин 2-й группы и у 27 (51,9%) женщин 1-й группы ($p<0,05$).

Показатель ОТ у женщин 1-й группы составил 83,0 (74,0;93,0) см, что ниже, чем у женщин 2-й группы — 97,0 (87,0;107,0), $p<0,05$. Отношение ОТ/ОБ у женщин 1-й группы — 0,80 (0,77;0,84) см, во 2-й группе — 0,85 (0,82;0,90), $p<0,05$.

АО было диагностировано у 76 (88,3%) женщин 2-й группы и у 26 (50%) женщин 1-й группы ($p<0,05$).

Результаты исследования липидного профиля у женщин в разные фазы КП представлены в таблице 1.

В проведенном исследовании нарушения липидного обмена у женщин выявлялись достаточно рано — уже в пременопаузе, но наибольшей выраженности как в качественном, так и количественном отношении, достигали в периоде ранней постменопаузы.

У женщин в постменопаузе отмечалось увеличение атерогенности плазмы крови по сравнению с женщинами периода менопаузального перехода, что заключалось в увеличении ХС крови, ХС не-ЛПВП, ТГ и отношения ТГ/ЛПВП.

Повышение ХС крови наблюдалось у 10 (19,2%) женщин в пременопаузе и у 30 (34,8%) женщин в постменопаузальном периоде ($p<0,05$). Увеличение ХС ЛПНП встречалось у 16 (30,7%) женщин в пременопаузе и в два раза чаще — у 53 (61,6%) женщин — в ранней постменопаузе ($p<0,001$). Повышение ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л было отмечено у 16 (30,7%) женщин в периоде менопаузального перехода и у 52 (60,4%) постменопаузальных женщин ($p<0,01$). Снижение антиатерогенного ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л наблюдалось у 12 (23%) в пременопаузе и достоверно чаще — у 34 (39,5%) женщин — в ранней постменопаузе ($p<0,05$).

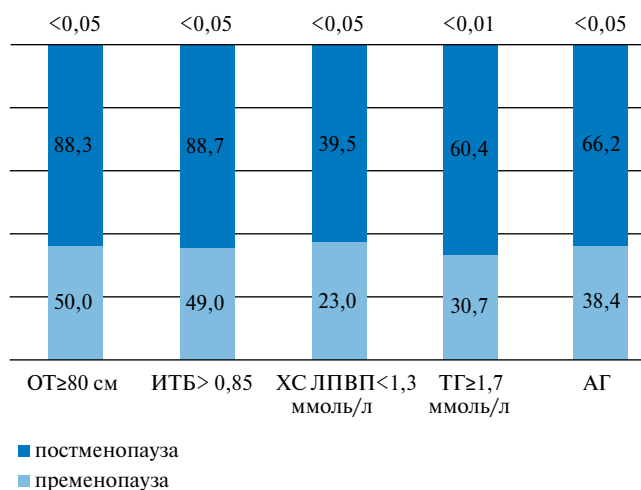


Рис. 1. Распределение основных компонентов метаболического синдрома.

Примечание: % женщин в каждой группе, p — статистически значимые отличия между группами.

Таблица 1
Липидный профиль женщин в разные фазы климактерического периода

Показатели	1-я группа, n=52	2-я группа, n=86
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,5;6,1)	5,5 (5,2;6,2)*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,5;3,8)	3,3 (2,6;4,1)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,36 (1,3;1,5)	1,27 (1,2;1,4)
ТГ, ммоль/л	1,43 (1,3;1,7)	1,87 (1,5;2,6)**
ИА, у.е.	2,7 (2,2;3,5)	3,1 (2,8;4,1)
ТГ/ЛПВП	1,0 (0,9;1,2)	1,5 (1,1;2,3)**
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	3,45 (3,2;3,8)	4,2 (3,6;4,6)**

Примечания: данные представлены в виде Ме (25%;75%), в таблице отмечены значения p (* — $p<0,05$, ** — $p<0,01$).

Несмотря на отсутствие достоверных изменений ХС ЛПНП и ХС ЛПВП отмечались высокодостоверные различия изучаемых групп по расчетным показателям — ТГ/ЛПВП и ХС не-ЛПВП, отражающих суммарную атерогенность плазмы крови. Можно предположить, что включение указанных показателей в рутинное обследование женщин КП позволит более надежно диагностировать атерогенные изменения, чем только определение ХС ЛПВП и ХС ЛПНП.

Выявленные изменения в липидном спектре крови имеют большое значение, так как в некоторых исследованиях было отмечено, что у женщин большее прогностическое значение в развитии заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, имеет низкий уровень ХС ЛПВП и повышение ТГ [7].

Было показано, что уровни ТГ и их отношение к уровню ХС ЛПВП являются мощными независимыми предикторами раннего развития атеросклероза у женщин [8].

У женщин в постменопаузе выявлялись достоверно более высокие значения тощакковой и посттран-

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у женщин
в разные фазы климактерического периода

Показатели	1-я группа, n=52	2-я группа, n=86
Глюкоза крови венозная натощак, ммоль/л	4,8 (4,3;5,2)	5,6 (4,9;5,9)**
Постприандиальная глюкоза крови, ммоль/л	5,9 (5,8;6,2)	6,5 (5,9;8,2)*
С-пептид, нмоль/л	0,93 (0,74;1,33)	1,18 (0,44;2,50)
ИРИ, мкМЕ/мл	5,1 (2,5;8,5)	9,0 (3,0;15,0)
Индекс НОМА-IR, у.е.	0,9 (0,3-1,4)	2,1 (1,0-3,5)*

Примечания: данные представлены в виде Ме (25%;75%), в таблице отмечены значения p (* — p<0,05, ** — p<0,01).

Таблица 3

Характеристика МС у женщин
при нормальной и избыточной массе тела

Показатели	МС при нормальной массе тела, n=13	МС при избыточной массе тела, n=51
ИМТ, кг/м ²	24,7±2,5	31,4±4,2***
ОТ, см	84,2±3,1	99,9±5,2***
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,8	3,4±0,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,1	1,17±0,2
ТГ, ммоль/л	1,65±0,3	2,2±0,7**
ТГ/ЛПВП	1,42±0,2	1,9±0,3*
Мочевая кислота, мкмоль/л	342±71,8	371±84,4*
Глюкоза крови венозная натощак, ммоль/л	5,4±0,7	5,8±0,9
ИРИ, мкМЕ	11,6 (8,0;17,0)	15,2 (8,5;25,0)
Индекс НОМА-IR, у.е.	2,8 (1,7;4,5)	3,9 (1,8;6,0)*
SHBG, (нмоль/л)	623,8 (396,3;720,0)	387,7 (319,7;517,0)**
ДГЭА-S (мкг/мл)	1,7 (0,3;3,2)	1,64 (0,8;2,2)

Примечания: данные представлены в виде М±SD и Ме (25%;75%); в таблице отмечены значения p (* — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001).

диальной глюкозы по сравнению с женщинами в периоде менопаузального перехода (табл. 2).

Впервые выявленные нарушения углеводного обмена отмечены только в группе постменопаузальных женщин — у 20 из них (23,3%), p<0,001.

Наибольшее число корреляций установлено между постприандиальной глюкозой и показателями липидного обмена — общим ХС (r=0,30, p<0,05), ХС ЛПНП (r=0,3, p<0,05), ХС ЛПВП (r=-0,3, p<0,05), ТГ (r=0,5, p<0,05) и только расчетный показатель ТГ/ЛПВП положительно коррелировал как с тощачовой (r=0,3, p<0,05), так и с постприандиальной (r=0,51, p<0,05) глюкозой крови.

Увеличение массы тела в сочетании с неблагоприятными метаболическими изменениями, возникающими у женщин на фоне возрастного эстрогенного дефицита, становятся основой для формирования ИР и МС [9].

В проведенном исследовании отмечены достоверно более высокие значения индекса НОМА-IR

у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе — 1,9 (1,0-3,0) и 0,84 (0,3-1,4) у.е., соответственно, (табл. 2).

Индекс НОМА-IR был взаимосвязан с основными составляющими МС — АГ (r=0,55, p<0,01), АО (r=0,53, p<0,001), ТГ (r=0,45, p<0,001), ХС ЛПВП (r=-0,35, p<0,01), ТГ/ЛПВП (r=0,34, p<0,01), МК (r=0,37, p<0,001).

Меньшее число взаимосвязей выявлено между уровнем базального инсулина и компонентами МС — ОТ (r=0,34, p<0,05), ТГ (r=0,37, p<0,01), ТГ/ЛПВП (r=0,34, p<0,01), МК (r=0,30, p<0,01).

Установлено, что у женщин формирование большинства метаболических нарушений, в том числе гиперурикемии, наблюдается в перименопаузальном периоде. Общеизвестна взаимосвязь гиперурикемии с компонентами МС, однако механизмы этих взаимосвязей до конца не изучены [10].

Уровень МК у пациенток обеих групп достоверно не отличался, отмечалась лишь тенденция к ее увеличению в группе постменопаузальных женщин — 312 (257;342) мкмоль/л и 356 (271;387) мкмоль/л, соответственно.

Отмечена взаимосвязь МК с другими метаболическими ФР (компонентами МС) — с ИМТ (r=0,38, p<0,01), ОТ (r=0,35, p<0,01), ХС ЛПНП (r=0,25, p<0,01), ХС ЛПВП (r=-0,27, p<0,05), ТГ (r=0,35, p<0,01), ТГ/ЛПВП (r=0,40, p<0,01), с постприандиальной глюкозой крови (r=0,25, p<0,05).

Роль ожирения при МС оценивается неоднозначно. На сегодняшний день ожирению в развитии МС отводится ключевая роль, однако накопленные на сегодняшний день данные указывают на то, что ожирение характерно не для всех пациенток с МС.

МС может отмечаться у пациентов с нормальной массой тела (ИМТ менее 25 кг/м²), обозначаемое в настоящее время как “метаболическое ожирение при нормальной массе тела” (МетОНМ) [5, 11, 12].

Значительное число работ было посвящено изучению компонентов МС у пациентов с лишним весом в разных возрастных группах, однако до сегодняшнего дня не определен вклад особого варианта МС — МетОНМ в общий сердечно-сосудистый риск у женщин.

В ряде исследований было показано, что среди лиц с МетОНМ распространенность МС была в 4 раза, а у женщин в 8 раз выше, чем среди “метаболически здоровых” пациентов без любых вариантов ожирения, а также была высокая распространенность дислипидемий, нарушений углеводного обмена и АГ [13].

В проведенном исследовании МетОНМ было отмечено у 13 (9,4%) обследованных женщин (табл. 3).

Особенностью МС с избыточной массой тела являются более выраженные метаболические и гормональные изменения. По сравнению с женщинами с “метаболическим ожирением” у пациенток

Таблица 4

Результаты СМАД у пациенток с АГ и различными вариантами МС

Параметры	АГ и МС при нормальной массе тела	АГ и МС при избыточной массе тела
САД сутки, мм рт.ст.	127,8±9,6	134,5±10,5*
САД день, мм рт.ст.	130,7±11,6	137,2±13,1*
САД ночь, мм рт.ст.	115,4±11,5	122,3±15,1
ДАД сутки, мм рт.ст.	74,7±5,4	78,7±8,4
ДАД день, мм рт.ст.	77,2±5,7	81,2±9,1
ДАД ночь, мм рт.ст.	67,8±9,5	71,7±9,1
ИБГ САД сутки, %	14,5 (11,3;30,5)	43,7 (6,0;62,3)*
ИБГ САД день, %	17,1 (12,0;42,0)	41,5 (7,4;82,1)*
ИБГ САД ночь, %	10,2 (2,9;15,8)	38,0 (10,0;61,0)*
ИБГ ДАД сутки, %	11,0 (3,0;12,0)	28,6 (11,7;41,9)*
ИБГ ДАД день, %	15,3 (5,0;17,7)	23,5 (6,3;39,8)
ИБГ ДАД ночь, %	10,1 (8,0;14,8)	28,8 (10,6;73,3)*

Примечания: данные представлены в виде $M \pm SD$ и Me (25%;75%); в таблице отмечены значения p (* — $p < 0,05$).

Сокращения: ИБГ — индекс времени гипертензии, ПАД — пульсовое АД.

с МС с повышенной массой тела отмечаются значительно более высокие уровни ТГ ($p < 0,01$) и МК ($p < 0,05$), показателя ТГ/ЛПВП ($p < 0,05$), более выраженная ИР — увеличение индекса НОМА-IR ($p < 0,05$) и концентрации ИРИ ($p > 0,05$). Это еще раз подчеркивает ключевую роль ожирения в развитии МС.

Если значимость эстрогенов в развитии менопаузального МС на сегодняшний день не вызывает сомнений, то исследования, посвященные роли андрогенов в формировании метаболических нарушений, достаточно противоречивы. Недостаточно изучен вопрос о значимости гормональных нарушений в формировании различных вариантов МС [14].

В отличие от довольно резкого снижения выработки эстрогенов в менопаузальном периоде уровни андрогенов уменьшаются с возрастом постепенно. На фоне существующей относительной андрогении, наблюдаемой у женщин в менопаузе, особое значение приобретает SHBG — основной фактор биоактивности андрогенов. Снижение этого показателя у женщин в менопаузе тесно связано с увеличением АО и формированием ИР, неблагоприятными метаболическими нарушениями.

В ряде исследований было показано, что низкие значения SHBG являются сильным независимым фактором риска развития СД 2 типа, АГ, ССЗ и общей смертности [14].

В проведенном исследовании у пациенток МС с избыточной массой тела отмечалось более низкие значения уровня SHBG ($p < 0,01$), что может играть значимую роль в формировании АО и выраженности метаболических нарушений у этих женщин.

Значимой динамики другого предшественника андрогенов — ДГЭА-S у женщин с различными вариантами МС выявлено не было (табл. 3).

В проведенной нами работе отмечена корреляция уровня SHBG со многими проявлениями МС — САД ($r = -0,26$, $p < 0,01$), ОТ ($r = -0,45$, $p < 0,001$), липидными нарушениями (уровнем ЛПНП ($r = -0,36$, $p < 0,01$), ТГ ($r = -0,30$, $p < 0,01$), ТГ/ЛПВП ($r = -0,26$, $p < 0,01$), МК ($r = -0,29$, $p < 0,05$). Низкий уровень SHBG ассоциировался с ИР и гиперинсулинемией — получены взаимосвязи с базальным уровнем инсулина ($r = -0,30$, $p < 0,05$) и индексом НОМА-IR ($r = -0,26$, $p < 0,05$).

Таким образом, SHBG взаимосвязан с большинством метаболических проявлений у женщин КП, имеет тесную ассоциацию с нарушениями углеводного обмена и наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений в составе синдрома ИР. По нашему мнению, определение уровня SHBG может дополнить картину метаболического дисбаланса.

Несмотря на описанные в литературе положительные сосудистые эффекты андрогенного предше-

ственника тестостерона ДГЭА-S, в проведенном нами исследовании обнаружены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи с основными кардиометаболическими ФР — положительные взаимосвязи с ИМТ ($r = 0,26$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,26$, $p < 0,05$), ЛПНП ($r = 0,26$, $p < 0,05$), МК ($r = 0,29$, $p < 0,01$), отрицательная взаимосвязь — с ХС ЛПВП ($r = -0,30$, $p < 0,05$).

Клинические особенности течения АГ при разных вариантах МС. При первичном обследовании обращала на себя внимание высокая частота впервые выявленной АГ — у 20 (38,4%) женщин в периоде менопаузального перехода и у 57 (66,2%) пациенток в ранней постменопаузе ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что проведенные ранее эпидемиологические исследования указывают на более высокую распространенность АГ у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, вопрос о том, приводит ли наступление менопаузы к повышению АД, окончательно не решен. Это во многом обусловлено зависимостью показателей АД от воздействия других ФР, что достаточно часто позволяет рассматривать АГ у женщин в перименопаузе в рамках МС.

Для нас представляло интерес изучение особенностей течения АГ у женщин с разными вариантами МС — с избыточной массой тела и МетОММ.

У 8 (61,5%) пациенток с МетОММ была диагностирована АГ, что несколько ниже по сравнению с пациентками, у которых диагностирован МС с избыточной массой тела — у 39 (76,4%) пациенток (отличия не достоверны).

Результаты СМАД у пациенток с АГ и различными вариантами течения МС представлены в таблице 4.

Результаты СМАД указывают на более тяжелое течение АГ у женщин с МС на фоне повышенной массы тела. Характер изменений АД и показателей нагрузки давлением свидетельствует о наличии у этой группы женщин транзиторной, преимущественно систолической, АГ в течение суток.

У пациенток с МетОНМ отмечено более мягкое течение АГ и транзиторное повышение САД отмечено преимущественно в дневные часы. У этой категории пациенток показатели САД в течение суток и дневные часы, а также показатели нагрузки давлением САД и ДАД в течение суток, дневные и ночные часы имели достоверно более низкие значения.

Достоверных отличий по уровню ПАД между группами выявлено не было, однако у пациенток с АГ и ожирением отмечены более высокие значения ПАД по сравнению с женщинами с АГ и нормальной массой тела.

У 5 (62,5%) пациенток с МетОНМ выявлены различные нарушения суточного ритма АД. Преобладающим было нарушение суточного профиля АД с недостаточным его снижением в ночные часы. Чрезмерное снижение АД в ночные часы выявлено у 1 пациентки. Изолированная ночная гипертензия в этой группе женщин не наблюдалась.

В группе женщин с АГ и МС с ожирением у 26 (66,6%) пациенток выявлены различные нарушения суточного ритма АД (отличия недостоверны).

Как и у предыдущих женщин, преобладающим являлся суточный профиль АД с недостаточным его

ночным снижением — у 17 пациенток. Ночное повышение АД наблюдалось у 6 женщин и отсутствовало у женщин с МетОНМ. Чрезмерное ночное снижение АД также встречалось чаще у женщин этой группы — у 3 пациенток.

Заключение

По сравнению с женщинами периода менопаузального перехода у женщин в ранней постменопаузе нарастает как количество клинико-лабораторных проявлений МС, так и степень их выраженности.

У женщин климактерического периода проявления МС могут присутствовать не только при ожирении и абдоминальном типе распределения жировой ткани, но и при нормальной массе тела (“метаболическое ожирение при нормальной массе тела”).

Особенностью МС с избыточной массой тела по сравнению с МетОНМ является более выраженные метаболические и гормональные изменения, более тяжелое течение АГ.

Из показателей гиперандрогении уровень SHBG, наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений у женщин климактерического периода с МС и избыточной массой тела.

Определение уровня SHBG может дополнить картину метаболического дисбаланса у женщин климактерического периода.

Литература

1. Smetnik VP. Editor in chief. Klimaktery 2010; 1: 3-4. Russian (Сметник В.П. От главного редактора. Климактерий 2010; 1: 3-4).
2. Mottilo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56(14): 1113-32.
3. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. Eur Heart J 2007; 28: 2028-4.
4. The expert consensus on an interdisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12(6): 41-81. Russian (Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12(6): 41-81).
5. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. Russ J Cardiol 2014; 3 (107): 63-71. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал 2014; 3(107): 63-71).
6. Manukhin IB, Taktarov VG, Shmeleva SV. Women's Health in menopause. Moscow: Litterra; 2010. pp. 18-44. Russian (Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии. М.: Литтерра, 2010.с.с. 18-44).
7. Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE, et al. Consensus of the Russian cardiologists and gynaecologists: conduct of women in peri- and postmenopause with a cardiovascular risk. Consilium medicum 2008; 10(6): 258-64. Russian (Чазова И.Е., Сметник В.П.,
8. Protasio LL, Desiderio F, Faria-Neto JR, et al. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. Am J Cardiol 2005; 96: 1640-3.
9. Salov IA, Tolstov SN, Mychka VB, et al. Menopausal metabolic syndrome and hormonal replacement therapy. Akusherstvo i ginekologiya. 2011; 2: 24-31. Russian (Салов И.А., Толстов С.Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. Акушерство и гинекология. 2011; 2: 24-31).
10. Indraratna PL, Williams KM, Graham GG, et al. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. J. Rheumatol. 2009; 36(12): 2842-43.
11. De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease—the obesity paradox. Prog Cardiovasc Dis. 2014; 56(4): 401-8.
12. Coutinho T, Goel K, Corrêa De Sá D, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: Role of “normal weight central obesity”. J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 553-60.
13. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2010; 31: 737-46.
14. Pancer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. J Sex Med. 2009; 6: 8-18.

ГАЛЕКТИН 3 И АЛЬДОСТЕРОН У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ионин В. А.¹, Соболева А. В.^{1,2}, Листопад О. В.¹, Нифонтов С. Е.¹, Баженова Е. А.¹, Васильева Е. Ю.², Баранова Е. И.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

Цель. Изучить уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и с фибрилляцией предсердий (ФП) для определения их значимости.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с МС (IDF, 2005), из них 50 больных с ФП: 28 с пароксизмальной и 22 с персистирующей формами. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови оценивался методом иммуноферментного анализа ELISA. Всем обследованным выполнены антропометрия, исследования липидного спектра и уровня гликемии натощак, трансторакальная эхокардиография.

Результаты. Уровень галектина 3 в сыворотке крови у больных с МС в сочетании с ФП выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых (0,72 [0,44;1,36], 0,44 [0,42;1,22] и 0,32 [0,28;0,42] нг/мл, соответственно; $p < 0,01$). Уровень альдостерона в сыворотке крови в группе МС с ФП был также в 2 раза выше, чем у здоровых ($202,2 \pm 82,4$ и $98,4 \pm 51,2$ пг/мл, $p < 0,001$) и выше, чем в группе МС без ФП ($202,2 \pm 82,4$ и $148,3 \pm 73,3$ пг/мл, $p < 0,001$). У пациентов с персистирующей формой ФП установлен более высокий уровень галектина 3 и альдостерона в сравнении с больными с пароксизмальной формой. Установлена положительная корреляция между уровнями альдостерона и галектина 3 в сыворотке крови ($r = 0,521$, $p < 0,001$).

Заключение. Маркеры фиброза миокарда галектин 3 и альдостерон в сыворотке крови у больных с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данной аритмии и выше, чем у здоровых. При персистирующей форме фибрилляции предсердий уровень галектина 3 и альдостерона выше, чем при пароксизмальной форме.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 79–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83>

Ключевые слова: галектин 3, альдостерон, маркеры фиброза, метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Ионин В. А.* — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Соболева А. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Листопад О. В. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Нифонтов С. Е. — врач функциональной диагностики и эхокардиографии клиники терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Баженова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Васильева Е. Ю. — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Шляхто Е. В. — академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, Президент Российского кардиологического общества, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор ФГБУ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 ionin.v.a@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография, ARIC — Atherosclerosis Risk in Communities Study, NT-proBNP — конечной предшественник мозгового натрий-уретического пептида.

Рукопись получена 07.02.2015
 Рецензия получена 12.02.2015
 Принята к публикации 19.02.2015

GALECTIN 3 AND ALDOSTERONE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND METABOLIC SYNDROME

Ionin V. A.¹, Soboleva A. V.^{1,2}, Listopad O. V.¹, Nifontov S. E.¹, Bazhenova E. A.¹, Vasilieva E. Yu.², Baranova E. I.^{1,2}, Shlyakhto E. V.^{1,2}

Aim. To study the levels of galectin 3 and aldosterone in blood serum of metabolic syndrome (MS) patients and atrial fibrillation (AF) for their importance evaluation.

Material and methods. Totally 100 patients with MS (IDF, 2005) studied, of those 50 with AF: 28 with paroxysmal and 22 with persistent types. Controls were 50 almost healthy persons without cardiovascular pathology and metabolic disorders. Levels of galectin 3 and aldosterone in serum were measured by ELISA. All participants also underwent anthropometry, lipid profile and fasting glycemia measurements, transthoracic echocardiography.

Results. Galectin 3 level in MS and AF patients' serum was higher than in MS without AF and than in healthy persons (0,72 [0,44;1,36], 0,44 [0,42;1,22] and 0,32 [0,28;0,42] ng/ml, resp.; $p < 0,01$). Level of aldosterone in serum of MS with AF patients was also 2 times higher than in healthy persons ($202,2 \pm 82,4$ and $98,4 \pm 51,2$ pg/ml, $p < 0,001$) and higher than in MS without AF ($202,2 \pm 82,4$ and $148,3 \pm 73,3$ pg/ml, $p < 0,001$). In patients with persisting AF there was higher level of galectine 3 and aldosterone comparing to those with paroxysmal. We found positive correlation in aldosterone levels and galectin 3 in serum ($r = 0,521$, $p < 0,001$).

Conclusion. Markers of myocardial fibrosis galectin 3 and aldosterone in serum of atrial fibrillation patients with metabolic syndrome were higher than in metabolic syndrome without that type of arrhythmia and than in healthy persons. In persisting type of atrial fibrillation the level of galectin3 was higher than in paroxysmal type.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 79–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83>

Key words: galectin 3, aldosterone, fibrosis markers, metabolic syndrome, atrial fibrillation.

¹SBEI HPE First Saint-Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint-Petersburg; ²FSBI North-Western Federal Medical Research Center of HM, Saint-Petersburg, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее часто встречающихся устойчивых нарушений ритма — около 1,5% взрослого населения развитых стран страдает ФП [1]. ФП является независимым фактором риска инвалидизации и смертности и часто приводит к таким осложнениям, как инсульт, тромбоэмболии, сердечная недостаточность и деменция [2]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин и механизмов развития данной аритмии.

В основе развития ФП лежат различные патологические механизмы: гемодинамические нарушения, структурные изменения предсердий, электрическая неоднородность миокарда. Развитие фиброза миокарда относится к ключевым факторам формирования и прогрессирования ФП.

Имеются данные о том, что метаболический синдром (МС) ассоциирован с ФП. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что МС увеличивает риск развития ФП на 67% [3]. Одним из основных компонентов МС является артериальная гипертензия (АГ). Существует множество нейрогуморальных механизмов регуляции артериального давления (АД), среди которых ключевая роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Хорошо известно, что компоненты РААС — ангиотензин II и альдостерон участвуют в формировании АГ и прогрессировании поражения органов-мишеней. В последние годы установлено, что альдостерон не только стимулирует реабсорбцию натрия на уровне почечных канальцев, но и оказывает профиброгенный эффект, вызывая фиброз в сосудистой стенке и миокарде. Установлена связь между высоким уровнем альдостерона и ФП. Показано, что у пациентов с первичным альдостеронизмом риск развития данной аритмии в 12 раз выше, чем в популяции [4]. Уровень альдостерона плазмы и экспрессия генов рецепторов к альдостерону в предсердиях у пациентов с ФП повышены [5]. В экспериментальных работах показано, что альдостерон может вызывать фиброз предсердий даже в отсутствие гипертензии и избыточных нагрузок на стенки камер сердца, а антагонисты рецепторов альдостерона — спиронолактон и эплеренон препятствуют развитию фиброза и снижают риск возникновения эпизодов ФП при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

До настоящего времени не вполне ясно, посредством каких механизмов альдостерон способствует развитию фиброза. Существует мнение, основанное на данных экспериментальных работ, о том, что важную роль в реализации провоспалительного и профиброгенного эффекта альдостерона на уровне сосудистой стенки и в миокарде у мышей играет галектин 3 [7]. Применение ингибиторов галектина 3 в эксперименте уменьшает фиброз миокарда, возникающий под воздействием альдостерона. Эти данные также под-

тверждают тесное взаимодействие галектина 3 и альдостерона [8].

Галектин 3 — белок семейства лектинов, являющийся мощным фактором активации фибробластов и синтеза коллагена, участвующий в развитии фиброза в миокарде, легких, почках, печени с развитием соответствующих патологических состояний. В клинических исследованиях установлено, что высокий уровень галектина 3 обнаружен в сыворотке крови пациентов с ХСН и является предиктором смертности [9]. Галектин 3 активирует фибробласты и повышает синтез коллагена I типа, что ведет к развитию фиброза и неблагоприятного ремоделирования сердца [10].

В 2014г опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что среди пациентов с ФП уровень галектина 3 выше, чем в популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фремингемского исследования установлено, что у 250 человек (7,8%) зарегистрированы эпизоды ФП, а более высокий уровень циркулирующего галектина 3 был ассоциирован с повышением риска развития ФП [11].

Однако в литературе до настоящего времени нет работ, посвященных изучению взаимосвязи галектина 3 с альдостероном у пациентов с ФП и МС. Поиск маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у больных МС представляется актуальным, так как это позволит выделять группы риска развития ФП и осуществлять первичную и вторичную профилактику данной аритмии.

Исходя из этого, целью данного исследования было изучение уровня галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови у пациентов с МС, в том числе в сочетании с ФП для определения возможной роли этих маркеров фиброза в возникновении ФП при МС.

Материал и методы

В исследование было включено 150 человек в возрасте от 35 до 65 лет, при этом лиц моложе 60 лет было 80%. Обследовано 50 пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (МС без ФП) и 50 больных с метаболическим синдромом с фибрилляцией предсердий (МС с ФП). Группу сравнения составили 50 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ) или 24-часового мониторингирования ЭКГ (СМЭКГ). Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (РКО/ВНОА/АССХ, 2012).

Из исследования были исключены пациенты с клинически значимой или выявленной по результату пробы с физической нагрузкой ИБС, ХСН II-IV функцио-

Таблица 1

Клинические, антропометрические и лабораторные показатели

	Здоровые N=50 (группа 1)	МС без ФП N=50 (группа 2)	МС с ФП N=50 (группа 3)	Статистическая значимость
Возраст, лет	52,1±8,6	53,7±7,6	53,7±7,2	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}>0,05$; $p_{2,3}>0,05$
Пол, муж/жен	24/26	21/29	30/20	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}>0,05$; $p_{2,3}>0,05$
Масса тела, кг	66,6±11,1	91,4±16,9	91,9±19,0	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
ОТ, см	81,9±8,1	108,3±11,5	107,4±13,5	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
ОБ, см	92,7±8,4	111,8±11,5	109,7±15,9	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
ИМТ, кг/м ²	23,4±2,8	32,7±5,6	31,2±5,6	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
Общий ХС, ммоль/л	4,8±0,9	5,9±1,1	5,8±1,2	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,3	1,1±0,3	1,1±0,4	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
ТГ, ммоль/л	0,9±0,3	2,3±0,8	2,1±1,2	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
ТТГ, МкМЕ/мл	1,9±0,8	2,2±0,9	2,2±1,1	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}>0,05$; $p_{2,3}>0,05$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	96,0±8,0	96,8±9,4	96,0±6,8	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}>0,05$; $p_{2,3}>0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,6	5,9±1,2	5,9±1,4	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}>0,05$
NT — proBNP, пг/мл	41,0 [22,4;53,3]	47,5 [20,4;72,2]	112,0 [34,2;170,1]	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,05$

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, NT — proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона.

нального класса (NYHA), патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Критериями исключения также стали ХБП, патология печени и легких с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, первичный альдостеронизм, инсульты, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В данной работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ. Протокол трансторакальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии в М — и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electrics, USA) двумя специалистами, не знающими клинической истории пациентов.

Уровень галектина 3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA с помощью набора Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience компании Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna, минимальная концентрация определения — 0,12 нг/мл. Уровень альдостерона был определен в сыворотке крови, забор которой был осуществлен в утренние часы (08:00–11:00) в вертикальном положении пациента, с помощью иммуноферментного анализа набором ELISA kit компании DBC Inc, Canada, минимальная концентрация определения — 15 пг/мл.

Уровень NT-proBNP определен в плазме крови с помощью набора электрохемилумinesцентного иммунотеста (ECLIA, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim), минимальная концентрация — 5 пг/мл. Расчет СКФ проводился по формуле CKD-EPI.

В результатах числовые переменные представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана с указанием межквартильных интервалов. Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический тест Стьюдента; при ненормальном распределении непараметрический U-тест Манна-Уитни; множественные сравнения в группах проводились с поправкой Бонферонни. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмана с учетом ненормального распределения показателя галектина 3. Статистические анализы были проведены с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 17.0 (USA).

Результаты

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы по полу. При сравнении здоровых лиц и пациентов с МС установлены различия по массе тела, окружности талии, окружности бедер, индексу массы тела, липидному профилю и уровню глюкозы плазмы крови. В группах МС с ФП и без данного нарушения ритма значимых различий по вышеперечисленным показателям не установлено. Уровень NT-proBNP был выше у больных с ФП в сравнении со здоровыми и пациентами с МС без ФП, однако значения этого показателя во всех группах, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, были характерны для лиц без сердечной недостаточности (ОССН/РКО/PHOMT, 2013). Более подробная информация представлена в таблице 1.

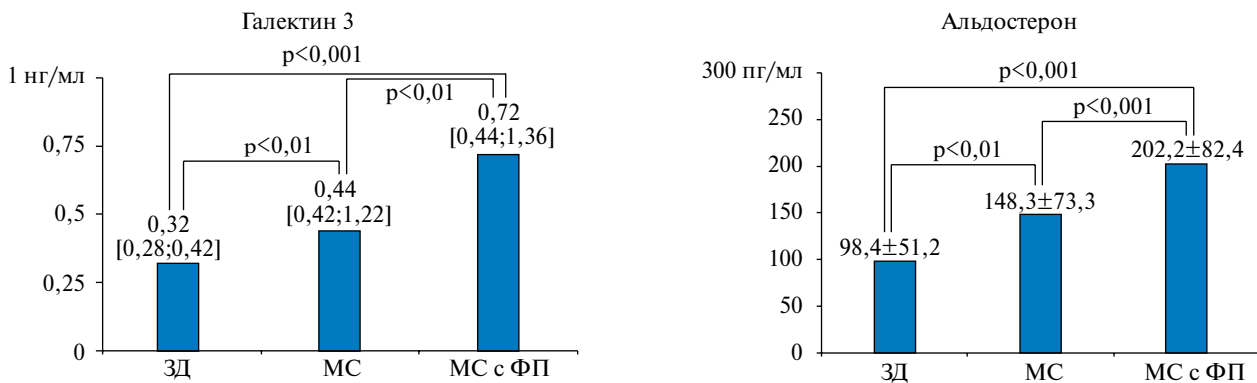


Рис. 1. Уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови у здоровых (ЗД) лиц и у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и метаболическим синдромом с фибрилляцией предсердий (МС с ФП).

Уровень галектина 3 у больных с МС и ФП был более, чем в 2 раза выше по сравнению с этим показателем у здоровых (0,72 [0,44;1,36] и 0,32 [0,28;0,42] нг/мл, $p<0,001$) и выше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма (0,72 [0,44;1,36] и 0,44 [0,42;1,22] нг/мл, $p<0,01$). У пациентов с МС без ФП галектин 3 был в 1,5 раза выше, чем у здоровых (0,44 [0,42;1,22] и 0,32 [0,28;0,42] нг/мл, $p<0,01$) (рис. 1).

Уровень альдостерона в сыворотке крови в группе МС с ФП был также в 2 раза выше, чем у здоровых ($202,2\pm82,4$ и $98,4\pm51,2$ пг/мл, $p<0,001$) и выше, чем в группе МС без ФП ($202,2\pm82,4$ и $148,3\pm73,3$ пг/мл, $p<0,001$). В группе МС без ФП альдостерон в сыворотке крови в 1,5 раза превышал уровень его в группе контроля ($148,3\pm73,3$ и $98,4\pm51,2$ пг/мл, $p<0,01$).

Установлены различия уровней галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови в зависимости от формы ФП. У пациентов с персистирующей формой ФП уровень галектина 3 в сыворотке крови был выше, чем значение этого показателя при пароксизмальной форме ФП ($1,02 [0,52;3,14]$ и $0,54 [0,41;1,31]$ нг/мл; $p=0,03$). Альдостерон в сыворотке крови у больных с персистирующей формой ФП был также выше, чем у больных с пароксизмальной формой ($242,3\pm72,1$ и $170,4\pm77,2$ пг/мл; $p=0,002$), что представлено на рисунке 2.

При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляция между уровнями альдостерона и галектина 3 в сыворотке крови обследованных ($r=0,521$, $p<0,001$).

Обсуждение

Не вызывает сомнений, что развитие ФП — это многофакторный процесс, в основе которого лежат гемодинамические, структурные, электрофизиологические и молекулярные механизмы. Существует множество клинических факторов риска развития ФП, среди которых пожилой возраст, ИБС, патология щитовидной железы, ХСН, злоупотребление алкоголем, хроническая легочная патология и др. Среди пациентов, обследованных в нашей работе, эти факторы были исключены. У больных с МС, в отличие от группы сравнения, было

диагностировано 3 и более компонента МС, наиболее частыми среди них были: АГ, АО, дислипидемия. У 50 пациентов с МС документально были зарегистрированы эпизоды ФП. Согласно результатам исследования ARIC, МС является фактором риска развития ФП. Наибольшее значение для развития ФП имеют такие компоненты МС как АГ и АО, которые вызывают структурные и гемодинамические нарушения, способствующие развитию и прогрессированию ФП. АГ вызывает гипертрофию и диастолическую дисфункцию левого желудочка, а также дилатацию левого предсердия. В работе, опубликованной ранее, по результатам ЭхоКГ мы установили, что объем левого предсердия у пациентов с МС и ФП больше, чем у пациентов с МС без ФП ($82,0\pm19,4$ и $69,3\pm16,6$ мл, $p<0,001$) и значительно больше, чем у здоровых лиц ($82,0\pm19,4$ и $42,8\pm9,4$ мл, $p<0,001$), а также была выявлена корреляция галектина 3 с диаметром левого предсердия ($r=0,51$, $p<0,001$) и его объемом ($r=0,45$, $p<0,001$), площадью ($r=0,45$, $p<0,001$) и объемом правого предсердия ($r=0,40$, $p<0,001$) [12].

В основе механизмов структурного ремоделирования миокарда, в том числе предсердий, важную роль играет альдостерон, как один из компонентов РААС, регулирующей АД. Профиброгенная роль альдостерона известна давно и в настоящее время не вызывает сомнения. Через механизм развития фиброза, как возможного субстрата для неклапанной ФП, альдостерон, в свою очередь, может выступать как предиктор этого нарушения ритма. Вместе с тем, не вполне известны механизмы, посредством которых реализуется профиброгенная активность альдостерона. Высказывается предположение о том, что альдостерон индуцирует секрецию галектина 3. В экспериментальных работах было установлено, что альдостерон через активацию макрофагов способствует продукции активных веществ, в т.ч. галектина 3, который повышает синтез коллагена I и III типа фибробластами и приводит к развитию фиброза миокарда [13]. В работе Yen-Hung Lin et al. в моделях *in vitro* и *in vivo* был установлен PI3K/Akt — сигнальный путь индукции фиброза альдостероном через галектин 3. Эти данные могут слу-

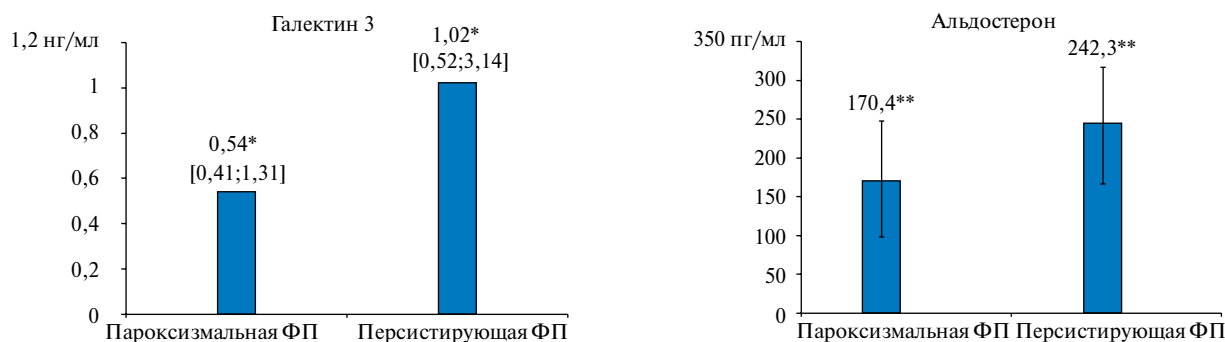


Рис. 2. Уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП).

Примечание: * — $p=0,03$, ** — $p=0,002$.

жить патогенетическим объяснением результатов, полученных в нашей работе [14].

В данном исследовании мы попытались оценить роль двух маркеров фиброза и установили, что уровень альдостерона у пациентов с МС выше, чем у практически здоровых людей, а при сочетании МС и ФП выше, чем у больных с МС без аритмии. Такие же данные были получены при оценке и другого маркера фиброза — галектина 3. Примечательно, что уровень галектина 3 значимо коррелирует с уровнем альдостерона в сыворотке крови у всех обследованных.

Определение уровня галектина 3 и альдостерона имеет и клиническую значимость у пациентов с ФП и МС. У пациентов с персистирующей формой ФП был выявлен более высокий уровень галектина 3 и альдостерона, чем значения этих показателей у больных с пароксизмальной формой ФП.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на определение прогностической значимости уровня галектина 3 при ФП, в том числе ее трансформации из пароксизмальной в персистирующую форму. Одно из ограничений в оценке прогностической роли галектина 3 — это его зависимость от возраста, пола и других показателей, в том числе, в значительной степени — от СКФ и фракции выброса левого желудочка. В данной работе эти различия были в значительной степени нивелированы, при этом уровни галектина 3

и альдостерона в сыворотке крови у больных с ФП, МС и у практически здоровых различаются.

Полученные данные позволяют сделать предположение, что повышенный уровень альдостерона и тесно взаимодействующий с ним галектин 3 являются не только маркерами фиброза миокарда, но, возможно, служат предикторами возникновения ФП у больных с МС. Для подтверждения этой гипотезы требуется проспективное наблюдение за больными с МС без ФП, но с высоким уровнем галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови.

Заключение

1. Уровень галектина 3 коррелирует с уровнем альдостерона в сыворотке крови.
2. Уровень маркеров фиброза — галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом выше, чем у здоровых людей.
3. У больных с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий.
4. У больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий уровень галектина 3 и альдостерона в сыворотке крови выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой данной аритмии.

Литература

1. Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. Clin. Cardiol. 2008; 31:55–62.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2010; 31: 2369–429.
3. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am. Heart J. 2010; 159: 159–64.
4. Milliez P, Gierd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 1243–8.
5. Pei DA, Li L, Xu ZY, et al. Study on expression of mineralocorticoid receptor in human atria during atrial fibrillation. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2007; 35: 114–8.
6. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2006; 17: 534–41.
7. Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013; 33: 67–75.
8. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The Impact of Galectin-3 Inhibition on Aldosterone-Induced Cardiac and Renal Injuries. JACC Heart Fail. 2014; 1779: 388–96.
9. De Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011; 43: 60–8.
10. Rudolf A, Boer RA, Yu L, et al. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. Curr. Heart Fail. Rep. 2010; 7: 1–8.
11. Jennifer EH, Xiaoyan Y, Daniel L, et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. Am. Heart J. 2014; 167: 729–34.
12. Ionin VA, Listopad OV, Soboleva AV, et al. Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. Arterial Hypertension J. 2014; 5: 101–8. Russian (Ионин В. А., Листопад О. В., Соболева А. В. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия. 2014; 5: 101–8).
13. Weber KT, Gerling IC, Kiani MF, et al. Aldosteronism in heart failure: a proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype. Search for biomarkers and potential drug targets. Curr. Drug. Targets. 2003; 4: 505–16.
14. Yen-Hung Lin, Chia-Hung Chou, Xue-Ming Wu, et al. Aldosterone Induced Galectin-3 Secretion In Vitro and In Vivo: From Cells to Humans. PLoS One. 2014; 9(9):e95254.

МОЗГОВОЙ НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКИЙ ПРОПЕПТИД КАК МАРКЕР ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Либис Р.А., Исаева Е.Н., Вдовенко Л.Г., Басырова И.Р.

Цель. Изучить связь уровня NT-proBNP с компонентами метаболического синдрома (МС) и показателями диастолической и систолической функции ЛЖ у лиц с МС.

Материал и методы. Обследовано 148 человек. Основную группу составили лица с МС (100 человек), контрольную группу — лица без МС (48 человек). Обследуемым производилась антропометрия, измерение АД, определение уровня глюкозы, показателей липидного спектра, уровня NT-proBNP и регистрация ЭКГ и ЭхоКГ. МС и его компоненты определялись по критериям IDF (2005).

Результаты. Пациенты с МС имели более высокий уровень NT-proBNP, чем в контрольной группе ($246,5 \pm 35,3$ пг/мл vs $24,33 \pm 4,7$ пг/мл, $p < 0,0001$). Выявлено, что диаметр ЛП ($\beta = 0,766$, $p = 0,001$), ТМЖП ($\beta = 0,29$, $p = 0,04$), ОТ ($\beta = -0,217$, $p = 0,039$) и уровень ТГ ($\beta = -0,22$, $p = 0,04$) являются независимыми факторами, связанными с уровнем NT-proBNP. При увеличении степени тяжести диастолической дисфункции ЛЖ увеличивался уровень NT-proBNP.

Заключение. NT-proBNP позволяет выявлять пациентов с ранними кардиальными расстройствами среди лиц, имеющих МС.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 84–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-84-88>

Ключевые слова: метаболический синдром, диастолическая функция левого желудочка, NT-proBNP.

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава России, Оренбург, Россия.

Либис Р.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского, Исаева Е.Н.* — ассистент кафедры госпитальной

терапии имени Р.Г. Межебовского, Вдовенко Л.Г. — ассистент кафедры госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского, Басырова И.Р. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

isaeva.com@mail.ru

СН — сердечная недостаточность, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ИА — индекс атерогенности, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид, ЛП — размер левого предсердия, ЛА — размер легочной артерии, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, УО — ударный объем, Р_{ла} сист — систолическое АД в легочной артерии, ФВ — фракция выброса ЛЖ, Е — максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения, А — максимальная скорость кровотока во время систолы предсердий, IVRT — время изоволюмического расслабления, АДс — систолическое АД, АДд — диастолическое АД, ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ПЖ — правый желудочек.

Рукопись получена 21.02.2014

Рецензия получена 25.02.2014

Принята к публикации 04.03.2014

BRAIN NATRIURETIC PROPEPTIDE AS A MARKER OF THE HEART DAMAGE IN METABOLIC SYNDROME

Libis R.A., Isaeva E.N., Vdovenko L.G., Basyrova I. R

Aim. To study the relationship of NT-proBNP level with metabolic syndrome (MS) components and values of diastolic and systolic functions of the LV in patients with MS.

Material and methods. Totally 148 patients studied. The main group consisted of 100 persons with MS, controls were 48 persons without MS. The participants underwent anthropometry, BP measurement, glucose level measurement, lipid spectrum, NT-proBNP levels and also ECG and EchoCG recording. MS and its components were evaluated according to IDF (2005).

Results. MS patients had higher level of NT-proBNP than controls ($246,5 \pm 35,3$ pg/ml vs $24,33 \pm 4,7$ pg/ml, $p < 0,0001$). It was shown that the diameter of LA ($\beta = 0,766$, $p = 0,001$), IVST ($\beta = 0,29$, $p = 0,04$), OT ($\beta = -0,217$, $p = 0,039$) and level of TG ($\beta = -0,22$, $p = 0,04$) are independent factors related to NT-proBNP. With an

increase of diastolic dysfunction LV severity the level of NT-proBNP also increased.

Conclusion. NT-proBNP reveals the patients with early cardiac disorders among persons with MS.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 84–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-84-88>

Key words: metabolic syndrome, diastolic function of the left ventricle, NT-proBNP.

SBEI HPE Orenburg State Medical Academy of HM, Orenburg, Russia.

Метаболический синдром (МС) играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран мира [1–3].

На сегодняшний день сердце и висцеральную жировую ткань принято рассматривать как эндокринные органы, способные продуцировать гормоны и биологически активные вещества, взаимосвязь кото-

рых связана с нарушением метаболизма и состоянием сердечно-сосудистой системы и представляет несомненный интерес.

В настоящее время активно изучается N-терминальный пептидный фрагмент мозгового НУП (NT-proBNP). NT-proBNP является маркером хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фактором риска прогноза при этом состоянии. Как чувствительный маркер, NT-proBNP позволяет выявить пациентов с ранними кардиальными расстройствами и/или бессимптомной СН [2].

Имеются единичные данные относительно уровня NT-proBNP среди пациентов с МС. Недостаточно изучены механизмы повышения уровня данного гормона при нарушении диастолической и/или систолической функции ЛЖ у лиц, страдающих МС.

Цель исследования — изучить связь уровня NT-proBNP с компонентами МС и показателями диастолической и систолической функции ЛЖ у лиц с МС.

Материал и методы

Основную группу составили лица с МС (100 человек, из них 45 мужчин и 55 женщин), в контрольную группу вошли лица без МС — 48 человек, мужчин — 27 и женщин — 21. (International Diabetes Federation, 2005) [4].

Критерии включения в исследование: возраст от 24 до 74 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании; наличие установленных в анамнезе ассоциированных клинических состояний.

При опросе обследуемых собирались данные об образе жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. Всем респондентам производились тонометрия, антропометрия, включающая измерение роста, веса с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) с расчетом соотношения ОТ/ОБ.

Также определяли: уровень глюкозы натощак, липидный спектр (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)) с использованием набора реагентов Roche-Diagnostics. Уровень NT-proBNP (пг/мл) определяли при помощи конкурентного варианта иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере “Тесан” (набор фирмы “Вектор Бест”). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по следующей формуле: $ИА = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$.

В качестве косвенной оценки инсулинорезистентности (ИР) использовали соотношение ТГ/ЛПВП (ммоль/л).

Всем пациентам проводили регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях на компьютерном электрокардиоанализаторе ЭК 12К-01 “Альгон” и эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) на аппарате VIVID 3 в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии. Для выявления диастолической дисфункции ЛЖ использовали в качестве основного показателя соотношение Е/А и в качестве уточняющих — размер ЛП и IVRT.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS for Windows (версия 20.0). Признаки были подвергнуты статисти-

ческой обработке путем подсчета среднего арифметического (М), стандартной ошибки средней (m). Достоверность полученных различий между двумя независимыми группами определяли при помощи критерия Стьюдента (t). Для сравнения трех и более групп применялся дисперсионный анализ. С целью статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Пирсона и множественный регрессионный анализ. Одиночные различия считались значимыми при $p < 0,05$. При множественных независимых параллельных сравнениях уровень значимости был снижен до 0,01.

Результаты

Клиническая характеристика обследуемой выборки представлена в таблице 1.

Следует отметить, что среднее значение ИМТ в исследуемой выборке находилось в пределах избыточной массы тела ($28 \pm 0,5$ кг/м²). Уровни ЛПНП и глюкозы натощак также были зарегистрированы в пределах выше нормы ($3,6 \pm 1,0$ ммоль/л и $5,7 \pm 1,9$ ммоль/л, соответственно). Косвенный показатель ИР был зафиксирован на границе нормы и составил $1,3 \pm 0,1$.

Средний уровень NT-proBNP в исследуемой популяции был выше референтных значений и составил $184 \pm 68,2$ пг/мл.

При проведении сравнительного анализа антропометрических, лабораторных и ЭхоКГ данных в группах лиц с МС и без него выявлено, что пациенты с МС имели достоверно более высокие показатели веса ($80,5 \pm 1,9$ кг vs $71,7 \pm 2,0$ кг, $p = 0,005$), ИМТ (29 кг/м² vs 25 кг/м², $p < 0,0001$), ОТ ($97,6 \pm 1,3$ см vs $86,3 \pm 1,6$ см, $p < 0,0001$), соотношения ОТ/ОБ ($0,9 \pm 0,007$ vs $0,8 \pm 0,009$, $p < 0,0001$), АДс ($138 \pm 2,3$ мм рт.ст. vs $124 \pm 2,4$ мм рт.ст., $p < 0,0001$), АДд ($85 \pm 1,3$ мм рт.ст. vs $75 \pm 1,7$ мм рт.ст., $p < 0,0001$). Из лабораторных показателей достоверно более высокими в группе лиц с МС оказались уровень глюкозы ($5,8 \pm 0,2$ ммоль/л vs $5,3 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,028$), ТГ ($1,6 \pm 0,1$ vs $0,98 \pm 0,07$, $p < 0,0001$), показатель ИР ($1,8 \pm 0,13$ vs $0,9 \pm 0,08$, $p < 0,0001$), низкий уровень ЛПВП ($0,9 \pm 0,03$ ммоль/л vs $1,2 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Уровень NT-proBNP в группе лиц с МС оказался достоверно выше, чем в контрольной группе: $246,5 \pm 35,3$ пг/мл vs $24,33 \pm 4,7$ пг/мл, $p < 0,0001$, соответственно. ИА также оказался выше в первой группе пациентов, чем во второй ($5,2 \pm 0,35$ vs $3,5 \pm 0,2$, $p < 0,0001$).

Из ЭхоКГ показателей только ТЗСЛЖ и пик А статистически значимо различались в исследуемых группах: группа лиц с МС имела более высокие значения ТЗСЛЖ ($12,9 \pm 0,3$ мм vs $11,1 \pm 0,4$ мм, $p = 0,004$) и пика А ($62,17 \pm 7,8$ см/сек vs $35,3 \pm 10,1$ см/сек, $p = 0,035$), чем в контрольной группе (табл. 2).

При изучении корреляционной связи между уровнем NT-proBNP с клинико-лабораторными показателями МС и с ЭхоКГ параметрами в группе лиц с МС мы выявили значимую положительную корре-

ляцию NT-proBNP с диаметрами ЛП (0,797, $p=0,001$) и ЛА (0,525, $p=0,017$), ТМЖП (0,752, $p=0,01$), $P_{\text{сис}}$ (0,531, $p=0,024$), уровнем ЛПВП (0,263, $p=0,012$) и отрицательную — с ОТ (-0,209, $p=0,042$), уровнем

ЛПНП (-0,38, $p=0,023$), ТГ (0,66, $p=0,013$), показателем ИР (-0,75, $p=0,02$).

Далее был выполнен многовариантный линейный регрессионный анализ с включением в модель в качестве независимых переменных таких показателей, как возраст, антропометрические, лабораторные и ЭхоКГ данные в группе лиц с МС, а в качестве зависимой переменной — уровень NT-proBNP. При этом выявлено, что диаметр ЛП ($\beta=0,766$, $p=0,001$), ТМЖП ($\beta=0,29$, $p=0,04$), ОТ ($\beta=-0,217$, $p=0,039$) и уровень ТГ ($\beta=-0,22$, $p=0,04$) являются независимыми факторами, связанными с уровнем NT-proBNP.

Как в общей популяции, так и в группе лиц с МС, значимые различия уровня NT-proBNP у мужчин и женщин не обнаружены ($p=0,6$ и $p=0,11$, соответственно).

Группу лиц с МС мы разделили на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия у них одышки. Далее мы провели сравнительный анализ средних значений NT-proBNP в этих подгруппах и выявили, что респонденты с МС, предъявляющие жалобы на одышку, имели статистически значимо более высокий уровень данного прогормона, чем в подгруппе лиц без жалоб на одышку ($546,5 \pm 62,1$ vs $148,5 \pm 32,3$ пг/мл, $p<0,0001$).

В основной группе ДД ЛЖ регистрировалась достоверно чаще, чем в контрольной группе (69% vs 37,5%, $p=0,0003$). Уровень NT-proBNP был значимо выше у лиц с МС и ДД ЛЖ, чем у пациентов с МС, но без нарушения диастолической функции ЛЖ ($578,4 \pm 55,2$ vs $132,9 \pm 28,7$ пг/мл, $p<0,0001$).

В группе лиц с МС нормальный тип наполнения ЛЖ выявлялся у 31% пациентов, нарушенная релаксация — у 51%, “псевдонормальное” наполнение — у 13% и рестриктивный тип наполнения — у 5%.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемой выборки

Показатели	$M \pm m$
Всего, n	148
Возраст	$48,1 \pm 13,2$
Пол ж/м	76/72
Вес, кг	77 ± 18
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$28 \pm 0,5$
ОШ, см	$39,4 \pm 4,3$
ОТ, см	$94,1 \pm 13,1$
ОБ, см	$110 \pm 12,2$
ОТ/ОБ	$0,9 \pm 0,1$
АДс, мм рт.ст.	$134,4 \pm 21,9$
АДд, мм рт.ст.	$82,3 \pm 13,2$
ОХС, ммоль/л	$5,3 \pm 1,1$
ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,3$
ЛПНП, ммоль/л	$3,6 \pm 1,0$
ТГ, ммоль/л	$1,4 \pm 0,9$
Глюкоза, ммоль/л	$5,7 \pm 1,9$
ИР	$1,3 \pm 0,1$
ИА	$3,4 \pm 0,3$
NT-proBNP, пг/мл	$184 \pm 68,2$

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОШ — окружность шеи, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, АДс — систолическое артериальное давление, АДд — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ИР — показатель инсулинорезистентности, ИА — индекс атерогенности, NT-proBNP — N-терминальный пептидный фрагмент мозгового натрий-уретического пептида.

Таблица 2

Сравнительный анализ групп лиц с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома по клиническим, лабораторным и эхокардиографическим показателям ($M \pm m$)

Показатели	Есть МС, n=100	Нет МС, n=48	p
Вес, кг	$80,5 \pm 1,9$	$71,7 \pm 2,0$	0,005
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29 \pm 0,61$	$25 \pm 0,6$	$<0,0001$
ОТ, см	$97,6 \pm 1,3$	$86,3 \pm 1,6$	$<0,0001$
ОТ/ОБ	$0,9 \pm 0,007$	$0,8 \pm 0,009$	$<0,0001$
АДс, мм рт.ст.	$138 \pm 2,3$	$124 \pm 2,4$	$<0,0001$
АДд, мм рт.ст.	$85 \pm 1,3$	$75 \pm 1,7$	$<0,0001$
Глюкоза, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,1$	0,028
ЛПВП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,05$	$<0,0001$
ТГ, ммоль/л	$1,6 \pm 0,1$	$0,98 \pm 0,07$	$<0,0001$
NT-proBNP, пг/мл	$246,5 \pm 35,3$	$24,33 \pm 4,7$	$<0,0001$
ИР	$1,8 \pm 0,13$	$0,9 \pm 0,08$	$<0,0001$
ИА	$5,2 \pm 0,35$	$3,5 \pm 0,2$	$<0,0001$
ТЗСЛЖ, мм	$12,9 \pm 0,3$	$11,1 \pm 0,4$	0,004
А см/с	$62,17 \pm 7,8$	$35,3 \pm 10,1$	0,035

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, АДс — систолическое артериальное давление, АДд — диастолическое артериальное давление, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ИР — показатель инсулинорезистентности, ИА — индекс атерогенности, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, А — максимальная скорость кровотока во время систолы предсердий.

Далее мы провели сравнительный анализ уровня NT-proBNP среди пациентов с МС в зависимости от типа наполнения ЛЖ и выявили, что при замедленном расслаблении уровень данного гормона значительно выше, чем при нормальном наполнении ($193,9 \pm 45,7$ пг/мл vs $11,5 \pm 2,02$ пг/мл, $p < 0,01$). При рестриктивном типе наполнения уровень NT-proBNP ($499,8 \pm 58,9$ пг/мл) был значительно выше, чем при нормальном наполнении и замедленном расслаблении ЛЖ ($p < 0,01$) — рисунок 1.

Обсуждение

В литературе имеются разноречивые данные относительно уровня NT-proBNP у лиц с МС.

По данным исследования Olsen M. H. et al., уровень NT-proBNP у лиц с МС был значительно ниже, чем в группе лиц без него (35 пг/мл vs 48 пг/мл; $p < 0,001$) [5]. Похожие результаты были получены в исследовании Yuan Yuan Bao et al., где 230 человек с МС имели значительно более низкий уровень данного гормона, чем группа лиц без признаков МС (239 человек) — $p < 0,05$ [6]. В этих исследованиях исключались пациенты, имеющие ХСН. В исследовании Sezen Y. et al. при изучении уровня NT-proBNP у лиц с МС и его связи с компонентами МС и массой миокарда ЛЖ было выявлено, что уровень данного пептида был одинаковым в группе лиц с МС и в контрольной группе [7]. В исследовании Т.А. Гвозденко и соавт. изучались уровни в плазме крови предсердного (pro-ANP) и мозгового (NT-proBNP) НУП у больных с МС. Авторами было установлено, что в плазме крови больных с МС выше содержание NT-proBNP, чем у лиц контрольной группы (на 20%; $p < 0,05$) и pro-ANP (на 67,8%; $p < 0,05$) [8].

Полученные нами результаты относительно повышенного уровня NT-proBNP в группе лиц с МС в сравнении с условно здоровыми респондентами, вероятно, связаны с тем, что мы исключали пациентов, имеющих только достоверно установленный диагноз ХСН. Часть пациентов на осмотре предъявляли жалобы на одышку, значимо повышенный уровень NT-proBNP в подгруппе лиц с МС и с жалобами на одышку в сравнении с подгруппой лиц с МС без одышки говорит в пользу наличия ДД ЛЖ или СН как причины одышки у данной категории пациентов.

Установлено, что уровень мозговых НУП в плазме крови зависит от ИМТ. В исследовании Dallas Heart Study при обследовании 2707 пациентов установлено, что имеется обратная корреляция между уровнем BNP, NT-proBNP и ИМТ. S. R. Das et al. считают, что это может быть связано со снижением высвобождения натрий-уретических гормонов желудочками сердца. Данные рентгеновской абсорбциометрии выявили, что не жировая, а тощая масса была ответственна за ассоциацию между низким уровнем BNP, NT-proBNP и ожирением [9]. По данным А.С. Галая-

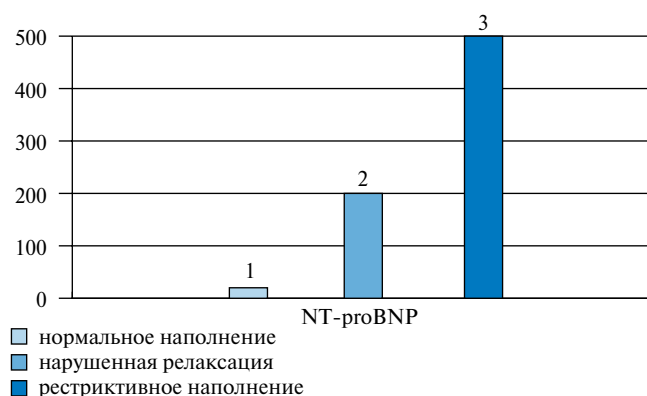


Рис. 1. Уровень NT-proBNP в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка ($M \pm m$).

Примечание: $p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$.

вича с соавт., при исследовании пациентов с ХСН ишемического генеза между ИМТ и уровнем NT-proBNP была выявлена положительная достоверная корреляция ($r = 0,22$, $p = 0,02$). Но в данном исследовании не было респондентов с ИМТ более 35 кг/м^2 [10]. В нашем исследовании не выявлена корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и ИМТ ($p > 0,05$).

T. Wang et al. на примере 3333 участников Framingham Heart Study показали, что имеется обратная взаимосвязь между уровнем и компонентами МС: висцеральным ожирением, повышением ТГ, снижением уровня ЛПВП, гипергликемией натощак и ИР, рассчитанной по индексу HOMA-IR. При этом не установлено корреляции между значениями NT-proBNP и показателями АД. Исследователи полагают, что сниженный уровень NT-proBNP при МС определяет повышенную склонность к развитию АГ и гипертрофии ЛЖ у данной категории пациентов [11]. По данным нашего исследования, была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и ОТ, ЛПНП, ТГ и показателем ИР и прямая — с уровнем ЛПВП. При проведении регрессионного анализа уровень NT-proBNP был независимо связан с ОТ и уровнем ТГ.

В литературе обсуждается вопрос зависимости уровня NT-proBNP от параметров систолической и диастолической функции ЛЖ.

В исследовании Santos A. V. et al. при изучении диастолических параметров у лиц с МС было выявлено, что у пациентов с МС пик Е значительно ниже, чем в контрольной группе ($10,1 \pm 3,0$ см/с vs $11,9 \pm 2,6$ см/с, $p = 0,005$), выше пик А ($10,1 \pm 3,0$ см/с vs $11,9 \pm 2,6$ см/с, $p = 0,005$) и соотношение Е/Е' ($8,0 \pm 2,2$ vs $6,3 \pm 1,2$; $p < 0,001$) [12]. По данным Бондарь И.А. и соавт., у пациентов с СД 2 типа и АГ с ИБС была выявлена взаимосвязь NT-proBNP с параметрами, характеризующими систолическую функцию ЛЖ (ФВ, КДР, КСР) и отсутствовала корреляция данного гормона с показателями диастолической функции [13]. В нашей работе значимые различия между группами зафиксированы только по пику А. Мы не выявили

значимую корреляционную связь между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ. Следует отметить, что среднее значение ФВ исследуемой выборки находилось в пределах нормальных значений (66,3%).

Установлено, что проведение теста с мозговыми НУП у пациентов, направляемых врачами на ЭхоКГ, позволяет повысить чувствительность, специфичность и предсказательную ценность положительного результата (в последнем случае до 96-98%) [14]. Krishnaswamy P. Et al. определили уровень BNP у 400 пациентов, направленных на ЭхоКГ. Точность теста в выявлении систолической или диастолической дисфункции при уровне гормона выше 75 пг/мл составила 90%. Среди пациентов с изолированной диастолической дисфункцией уровень BNP был выше у лиц с рестриктивным типом наполнения ЛЖ по сравнению с пациентами с замедленным расслаблением, а наивысшие значения BNP отмечались у пациентов со сниженной ФВ [15]. Эти данные согласуются с результатами нашей работы: при замедленном расслаблении ЛЖ уровень NT-proBNP значимо выше, чем при нормальном наполнении ЛЖ. При рестриктивном типе наполнения ЛЖ уровень NT-proBNP был

значимо выше, чем при нормальном и замедленном расслаблении ЛЖ.

Следует отметить, что существующие российские и европейские рекомендации позволяют заподозрить наличие ДД ЛЖ или СН у пациентов с МС на основании неспецифических субъективных и объективных симптомов, а уточнить данный факт необходимо по скрининговому тесту (определение NT-proBNP) и только затем проводить углубленное обследование на выявление всех гемодинамических нарушений у пациента для определения наиболее эффективной тактики ведения.

Заключение

Таким образом, средний уровень NT-proBNP у лиц с МС достоверно превышает средний уровень NT-proBNP у лиц без МС. Как чувствительный маркер, NT-proBNP позволяет выявлять пациентов с ранними кардиальными расстройствами, а именно — с диастолической дисфункцией ЛЖ — среди пациентов, имеющих МС, с целью выбора тактики ведения данной категории пациентов и возможности профилактики развития в дальнейшем сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Литература

- Shlyakhto EV, Konradi AO, Rotar OP, et al. The impact of the choice of criteria in the prevalence of metabolic syndrome. *Arterial hypertension* 2009; 15 (14): 409-12. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П. и др. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критериев для оценки распространенности. Артериальная гипертензия 2009; 15 (14): 409-12).
- Fall T, Hagg S, Magi R, et al. The Role of Adiposity in Cardiometabolic Traits: A Mendelian Randomization Analysis. *PLoS One*. 2013; Nov.12, 8 (11): e79096. doi: 10.1371/journal.pone.0079096. PLOS Medicine. www.plosmedicine.org.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339: 321-8.
- International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
- Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005; 46(4): 660-6.
- Yuan Yuan Bao, Xiliang Shang, Linuo Zhou, et al. *Med Sci.* 2011 April; 7(2): 247-56. Published online 2011 May 17. doi: 10.5114/aoms.2011.22075.
- Gvozdenko TA, Simonova IN, Khodosova KK, et al. Natriuretic peptides in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences* 2012; 32 (3). Russian (Гвозденко Т.А., Симонова И.Н., Ходосова К.К. и др. Натрийуретические пептиды у больных с метаболическим синдромом. Бюллетень Сибирского отделения РАМН 2012; 32 (3)).
- Sezen Y, Baş M, Demirbag R, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cases with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome and left ventricular mass index. *Clinical Biochemistry* 2009; 42: 1500-3.
- Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results From the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-8.
- Galyavich AS, Meryasev SN, Galyavi RA, et al. NT-proBNP and ischemic genesis chronic heart failure patient survival rate. *Heart Failure* 2009; 4 (54): 188-91. Russian (Галаявич А.С., Мерясов С.Н., Галаяви Р.А. и др. N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид и выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Сердечная недостаточность 2009; 4 (54): 188-91).
- Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 2007; 115: 1345-53.
- Santos AB, Junges M, Silvello D, et al. Early change of extracellular matrix and diastolic parameters in metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(4): 311-6.
- Bondar IA, Grazhdancina DV, Ivanov SV, et al. Correlation between plasma pro-BNP, echocardiographic and clinical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2013; 1: 27-32. Russian (Бондарь И.А., Гражданкина Д.В., Иванов С.В. и др. Предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа — взаимосвязь с эхокардиографическими параметрами. Сахарный диабет 2013; 1: 27-32).
- Ageev FT, Ovchinnikov AG. Brain natriuretic hormone and left ventricular dysfunction. *Heart failure* 2009; 5: 271-81. (Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка. Сердечная недостаточность 2009; 5: 271-81).
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P. Utility of B-natriuretic peptide levels identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am. J. Med.* 2001; 111 (4): 274-9.

СПОСОБ И СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Тюкалова Л. А., Лукьянова М. А., Гарганеева Н. П.

Цель. Разработать способ и средства коррекции тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование включено 120 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), ассоциированной с СД 2 типа, с недостаточным контролем уровня артериального давления (АД). Пациенты с ГБ имели вторую степень повышения уровня АД на фоне СД 2 типа легкой или средней степени тяжести в стадии компенсации при уровне гликированного гемоглобина 6,25%. Больные имели довольно высокую частоту сопутствующих заболеваний и факторов риска, осложняющих течение АГ. Все больные находились на базисной антигипертензивной терапии, в основном пациенты принимали различные комбинации антигипертензивных средств (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, ингибиторы рецепторов ангиотензина II). Кроме того, пациенты принимали препараты для лечения сопутствующей патологии (гиполипидемические средства, нитраты, сахароснижающие препараты). Обязательным критерием было согласие пациента на участие в исследовании.

Пациентам на амбулаторно-поликлиническом этапе, при первом визите и через 1 год, проводился комплекс мероприятий: сбор анамнеза и уточнение жалоб больного; пальпация и аускультация сердца и крупных сосудов; измерение АД на верхних конечностях по методу Н. С. Короткова; регистрация ЭКГ; проведение ЭхоКГ. Проводился биохимический анализ цельной плазмы, натощак: исследовались уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидный спектр (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), показатели свертывающей системы крови (ПИ, АЧТВ, фибриноген), электролиты (К, Mg). Кроме того, пациенты самостоятельно заполняли медицинские вопросники специального назначения. Использовался вопросник HADS и самоопросник депрессий CED-S. И при выявлении у пациентов повышенного уровня тревожных и депрессивных состояний назначался препарат Кудесан® — митохондриальный кофермент — коэнзим Q10 в дозировке 60 мг в сутки в течение двух месяцев. Дозировку препарата рассчитывали согласно инструкции по применению.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что клинический эффект был достигнут у пациентов на фоне приема препарата Кудесан®: достоверно положительно изменился психологический статус пациентов — уменьшились проявления депрессии по шкалам специализированных опросников. Оценку влияния данного препарата проводили путем сравнения клинических характеристик после лечения. До лечения сравниваемые клинические данные были идентичны, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий между ними ($p > 0,01$).

Заключение. Исследование позволило получить новые данные о том, что включение в стандартный протокол лечения АГ на фоне СД 2 типа лекарственного средства, содержащего коэнзим Q10, оказывает положительный клинический эффект, в частности, заключающийся в значительном снижении систо-

лического и диастолического АД, значительном снижении вариабельности артериального давления, значительном снижении уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина, значительном увеличении уровня Mg в крови. Также отмечено позитивное влияние комплексной терапии на снижение уровня тревоги и депрессии у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 89–93

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-89-93>

Ключевые слова: артериальная гипертония, диабет, артериальное давление, когнитивные нарушения, Кудесан®.

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Томск, Россия.

Тюкалова Л. А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, Лукьянова М. А.* — очный аспирант кафедры поликлинической терапии, Гарганеева Н. П. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

marialukjanova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВАР — вариабельность, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КК — коллатеральное кровообращение, КН — когнитивные нарушения, КТ — компьютерная томография, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКАД — самоконтроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТВА — трансапикальный выход альбумина, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, ДЭхоКГ — доплер-эхокардиография.

Рукопись получена 05.12.2014

Рецензия получена 09.12.2014

Принята к публикации 16.12.2014

METHOD AND MEANS OF ANXIETY-DEPRESSION DISORDERS CORRECTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH 2ND TYPE DIABETES

Tyukalova L. A., Lukianova M. A., Garganeeva N. P.

Aim. To elaborate the method and means for correction of anxiety-depression disorders in patients with arterial hypertension (AH) associated with 2nd type diabetes mellitus.

Material and methods. Totally 120 patients included with essential arterial hypertension (AH), associated with 2nd type DM, non-sufficient control of BP. Patients with AH had the second grade of BP increase at the background of 2nd type DM of mild or moderate severity compensated according to the levels of glycosylated hemoglobin 6,25%. Patients had quite high amount of comorbidities and risk factors complicating AH. All patients were taking basic antihypertension therapy, mostly a variety of combinations of drugs (beta-blockers, ACE inhibitors, calcium antagonists,

angiotensin receptor blockers II). Also the patients took the drugs for comorbidities treatment (hypolipidemic drugs, nitrates, glucose lowering drugs). The necessary criteria was patients' consent.

In outpatient conditions, at the 1st visit and in 1 year we performed a complex of events: anamnesis collection, clarification of complaints; palpation and auscultation of the heart and main vessels; BP measurement by Korotkov on upper extremities; ECG recording, echocardiography. Biochemical analysis of the whole plasma was done, fasting: we measured glucose level, glycosylated hemoglobin, lipid spectrum (cholesterol, triglycerides, LDL, HDL), clotting system parameters (PI, APTT, fibrinogen), electrolytes (K, Mg). Also patients by themselves completed medical

questionnaires of a special purpose. We used HADS questionnaire and self-assessment for depressions CED-S. If the increased levels of anxiety and depression were found we prescribed Qudesan® — mitochondrial coenzyme — coenzyme Q10 in dose 60 mg daily for 2 months. The dosage was calculated according to the drug sheet.

Results. The data we collected witnesses that clinical efficacy was reached in patients at the background of Qudesan® intake: significantly positively changed psychological status of patients — depression decreased by the scales of specialized questionnaires. Scoring of the influence of that drug was done by comparison of clinical characteristics after treatment. Before treatment the parameters studied were identical that is also confirmed by the absence of significance of their difference ($p > 0,01$).

Conclusion. The study led to obtainment of a new data on that inclusion of Q10 containing drug into the standard treatment of AH with 2nd type DM has positive

clinical effect that, particularly, leads to a significant decrease of systolic and diastolic blood pressure, significant decrease of BP variability, significant decrease of blood glucose levels and glycosylated hemoglobin, significant increase of Mg level in blood. Also the positive influence of complex therapy noted on the decrease of anxiety and depression level in patients with AH and DM 2 type.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 89–93

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-89-93>

Key words: arterial hypertension, diabetes, arterial pressure, cognitive disorders, Qudesan®.

SBEI HPE Siberian State Medical University of the Healthcare Ministry, Tomsk, Russia.

В настоящее время в мире более 135 млн людей страдают сахарным диабетом (СД). Согласно прогнозу к 2025г число таких больных увеличится в 2 раза. СД является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости [1, 2]. Как известно, большинство пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений, частота которых резко увеличивается у данной категории лиц: АГ встречается более чем у 50% больных СД, прежде всего СД типа 2 [3], и является фактором риска развития ишемической болезни сердца, острого ИМ, нарушений ритма сердца, сердечно-сосудистой недостаточности [4]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с СД в 1,5–3 раза выше по сравнению с аналогичными возрастными группами лиц, не страдающих СД [5]. Проблемы психического здоровья общества неразрывно связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Прослеживается связь между нарастанием уровня стресса и увеличением числа депрессивных расстройств, а также возросшей заболеваемостью и смертностью от коронарной болезни сердца [6]. Выявлена связь между АГ и депрессией [7]. Именно поэтому в современных условиях проблема депрессий рассматривается как одна из ключевых не только в психиатрии, но и в общей медицине [8]. Тревога, как и депрессия, ассоциируется с повышением риска АГ [9]. Важно отметить тесную коморбидность депрессивных и тревожных расстройств. Депрессия почти всегда сопровождается тревожной симптоматикой [7, 8].

J. Das-Munshi et al. для изучения распространенности психических нарушений у соматических больных провели большое популяционное исследование среди 8580 пациентов стационара. СД страдали 249 (3%) пациента. При этом было обнаружено, что психические нарушения возникают у больных СД в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции, а тревожно-депрессивные нарушения — в 1,7 раз. Результаты исследования позволяют говорить о том, что тревожно-депрессивные расстройства и сопутствующая психическая патология, отмечаемые у больных СД,

снижает их социальную адаптацию, качество жизни и приводит к нерегулярному и некачественному контролю пациентами собственного состояния [10].

Отметим, что большинство исследователей выявляют повышенную распространенность и большую выраженность тревожных расстройств у больных АГ на фоне СД [8].

Несмотря на высокую распространенность, тревожно-депрессивные расстройства в общемедицинской сети в России в подавляющем большинстве случаев не диагностируются и, соответственно, не лечатся. Такое положение во многом обусловлено недостаточной информированностью врачей общей практики о распространенности, современных возможностях диагностики и терапии тревожно-депрессивных расстройств. Региональные аспекты эпидемиологии тревожно-депрессивных расстройств, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их взаимосвязь изучены недостаточно.

Материал и методы

В ходе нашего исследования был применен способ коррекции тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с АГ, ассоциированной с СД 2 типа [12].

В исследование включено 120 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), ассоциированной с СД 2 типа, с недостаточным контролем уровня артериального давления (АД). Диагноз эссенциальной АГ верифицировался в соответствии с классификацией АГ и критериями стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений третьего пересмотра (Рекомендации ВНОК, 2010). В случаях ассоциированного клинического состояния (АСК) ГБ и ИБС, диагноз ИБС, стабильной стенокардии напряжения устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями второго пересмотра ВНОК, 2010. Функциональный класс (ФК) стенокардии устанавливался согласно классификации, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов (ССС). Диагноз СД 2 типа основывался на классификации ВОЗ, 1999г с дополнениями.

Таблица 1

Динамика клинических показателей при лечении АГ на фоне СД 2 типа на стандартном протоколе и при добавлении препарата Кудесан®

Показатель/ Признак	Стандартная терапия, начало исследования (n=60)		Стандартная терапия, через 1 год (n=60)	
		+ Кудесан®		+ Кудесан®
Возраст больных, лет	55±5,3	55±5,3	55±5,3	55±5,3
Мужчины	12	11	12	11
Женщины	17	19	17	19
Больные с ИБС (%)	52	48	52	48
САД (мм рт.ст.)	136±2,44	148±2,63	140±3,71	125±2,47
ДАД (мм рт.ст.)	89,5±2,11	107,5±2,32	101±2,47	86±2,64
Глюкоза крови (ммоль/л)	6,1±0,33	5,99±0,35	5,7±0,41	4,5±0,36
HbA _{1c} (%)	6,2±0,44	5,67±0,39	6,18±0,34	5,46±0,36
ОХС крови ммоль/л)	4,98±0,17	4,95±0,19	4,83±0,14	4,8±0,18
ТГ крови (ммоль/л)	1,54±0,04	1,5±0,06	1,55±0,06	1,48±0,05
ЛПНП (ммоль/л)	4,29±0,7	4,13±0,9	4,25±0,8	4,03±0,6
ЛПВП (ммоль/л)	1,34±0,05	1,32±0,03	1,36±0,02	1,37±0,03
ПТИ (%)	98,5±0,54	98±0,51	98,5±0,47	97,46±0,45
АЧТВ (сек)	30,2±0,55	30,4±0,58	30±0,51	30,6±0,53
Фибриноген (г/л)	3,0±0,04	3,13±0,06	3,0±0,04	3,12±0,08
Калий (ммоль/л)	4,14±0,01	4,13±0,04	4,2±0,03	4,18±0,02
Магний (ммоль/л)	0,77±0,02	0,79±0,05*	0,77±0,02 [#]	0,82±0,04 ^{#*}
Больные с признаками хронической ишемии миокарда на ЭКГ (%)	46 ^{##}	53 ^{**}	46	21 ^{##**}
Больные с диастолической дисфункцией на ЭхоКГ (%)	45 ^{##}	55 ^{**}	45	18 ^{##**}
Дни, проведенные на больничном листе по поводу АГ			184 ^{##}	62 ^{##}
Вызовы скорой медицинской помощи по поводу АГ			19 ^{##}	8 ^{##}
Госпитализаций по поводу АГ			12 ^{##}	5 ^{##}
Снижение дозы базисной терапии АГ			0 ^{##}	20 ^{##}

Примечание: [#] — p<0,05, ^{##} — p<0,01, сравнение с показателями групп, * — p<0,05, ** — p<0,01, сравнение с показателями в начале исследования.

Критерии включения в исследование. Пациенты с ГБ имели вторую степень повышения уровня АД на фоне СД 2 типа легкой или средней степени тяжести в стадии компенсации при уровне гликированного гемоглобина 6,25%. Больные имели довольно высокую частоту сопутствующих заболеваний и факторов риска, осложняющих течение АГ. Все больные находились на базисной антигипертензивной терапии, в основном пациенты принимали различные комбинации антигипертензивных средств (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, ингибиторы рецепторов ангиотензина II). Кроме того, пациенты принимали препараты для лечения сопутствующей патологии (гиполипидемические средства, нитраты, сахароснижающие препараты). Обязательным критерием было согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования. Несоответствие критериям включения, участие в клинических испытаниях других лекарственных средств давностью менее 3 месяцев, отказ пациента от выполнения протокола исследования, онкологические заболевания, психические расстройства,

лекарственная или наркотическая зависимость, применение лекарственных препаратов без назначения врача-исследователя, наличие туберкулеза или системных заболеваний соединительной ткани, тяжелые нарушения ритма и проводимости, имплантированный ЭКС, выраженная печеночная или почечная недостаточность, пациенты с патологией и заместительной терапией гормонами щитовидной железы, неконтролируемая АГ, беременность, анемия тяжелой степени.

Пациенты — мужчины и женщины, страдающие АГ на фоне СД 2 типа. При обращении в поликлинику пациентов, соответствующих критериям включения и исключения, методом случайной выборки распределяли на 2 группы: группа 1 (n=60) (возраст — 54±5,5 года). Пациентам назначалась стандартная терапия лечения АГ на фоне СД 2 типа; группа 2 (n=60) (возраст — 55±5,1 года). Стандартная терапия лечения АГ на фоне СД 2 типа была дополнена убидекареноном (Кудесан®, “Рекордати”, Италия) в течение 2 месяцев по 60 мг. в сутки. Клиническое обследование пациентов проводилось согласно “Рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертен-

Таблица 2

**Динамика клинических показателей при лечении АГ на фоне СД 2 типа
на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата Кудесан®**

Показатель	Стандартная терапия (n=60)		Стандартная терапия + Кудесан® (n=60)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Проявление тревоги (шкала HADS, баллы)	7,7±0,3	7,9±0,4	7,8±0,4	6,6±0,5
	p>0,05		p<0,01	
Проявление депрессии (шкала HADS)	7,2±0,4	7,4±0,3	7,4±0,5	6,3±0,4
	p>0,05		p<0,01	
Проявление депрессии (опросник CES-D, баллы)	15,7±0,7	16±0,8	15,6±0,9	15,1±0,6
	p>0,05		p<0,01	

зии” [3]. На выполнение всех процедур было получено письменное согласие у обеих групп исследуемых.

Результаты

В таблицах 1 и 2 представлены в сравнении средние данные изменений клинических характеристик у пациентов двух когорт: при лечении АГ на фоне СД 2 типа с использованием стандартного протокола (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, ингибиторы рецепторов ангиотензина II и др., сахароснижающие препараты) и при наличии ишемической болезни сердца (нитраты, статины, кардиопротективные средства) и протокола с добавлением к стандартному лечению препарата на основе коэнзима Q10. Полученные данные свидетельствуют о том, что клинический эффект был достигнут у пациентов на фоне приема препарата Кудесан® достоверно положительно изменился психологический статус пациентов — уменьшились проявления депрессии по шкалам специализированных опросников (табл. 2). У больных получавших Кудесан®, наблюдали также положительный клинический эффект: отмечалось значительное снижение систолического и диастолического АД, значительное снижение вариабельности артериального давления, значительное снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина, значительное увеличение уровня Mg в крови, некоторое снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, некоторое повышение уровня ЛПВП и К, исчезновение признаков ишемии, по данным ЭКГ, исчезновение диастолической дисфункции, по данным ЭхоКГ. Оценку влияния препарата на основе коэнзима Q10 проводили путем сравнения клинических характеристик после лечения. До лечения сравниваемые клинические данные были идентичны, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий между ними (p>0,01) (табл. 1).

Исследование позволило получить новые данные о том, что включение в стандартный протокол лечения АГ на фоне СД 2 типа лекарственного средства, содержащего коэнзим Q10, оказывает положительный клинический эффект, в частности, заключающийся в зна-

чительном снижении систолического и диастолического АД, значительном снижении вариабельности АД, значительном снижении уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина, значительном увеличении уровня Mg в крови. Также отмечено положительное влияние комплексной терапии на снижение уровня тревоги и депрессии у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа.

Использование психометрических шкал (опросник HADS и опросник CES-D) позволяет провести оценку уровня тревоги и депрессии у больных с недостаточным контролем уровня артериального давления и выявить особенности их психического статуса, что необходимо учитывать при комплексном подходе к тактике лечения пациентов, и является весьма существенным в клинической практике [13].

У обследуемых пациентов определение характеристик психологического статуса проводилось дважды: в начале исследования, при первом обращении пациента и через 1 год. Длительность лечения обусловлена тем, что именно этого срока было достаточно для стабилизации АД и вариабельности, а также для достижения клинического эффекта препарата Кудесан®.

Заключение

Таким образом, предлагаемое средство и способ позволяют в клинической практике проводить эффективную коррекцию повышенного уровня тревоги и депрессии у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа. Своевременная медицинская коррекция этого значимого системного проявления ГБ, по крайней мере, замедлит ее прогрессирование за счет снижения психосоматического влияния и даст пациентам возможность увеличения повседневных физических нагрузок и приверженности к лечению.

Многообещающие результаты исследования, тем не менее требуют акцента на том, что препарат Кудесан® не обладает самостоятельным психотропным эффектом.

Препарат может использоваться в составе комплексной терапии пациентов АГ в сочетании с СД с возможным дополнительным эффектом.

Литература

1. Boytsov SA. The Study of the pathogenesis of hypertension continues Ter. arch. 2006; 4: 5-12. Russian (Бойцов С. А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается Тер. арх. 2006; 4: 5-12).
2. Oganov RG, Maslennikova IJa. Prevention of cardiovascular disease — the real way of improving the demographic situation in Russia. Cardiology 2007; 1: 4-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России Кардиология 2007; 1: 4-7).
3. Kobalava JD, Kotovskaya YV, Villevalde SV, et al. The Possibilities for improving the control of hypertension by rational use of diuretics on the results of the Russian scientific-practical program ARGUS-2. Cardiovascular therapy and prevention 2007; 6(3): 61-7. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Виллевальде С. В. и др. Возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(3): 61-7).
4. Messerli F. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008. Vol. 52. p. 1482-9.
5. Goldstein L. B., Adams R. Primary prevention of ischemic stroke. Circulation 2006. Vol. 63. p. 873-923.
6. Koshanskaya AG. The Relationship of psychological and clinical characteristics of patients with diabetes mellitus type 2 in different variants of its course: author. dis. Kida. the course of studies. Sciences: 19.00.04 / A., Koshanskaya. SPb., 2007. 22 S. Russian (Кошанская А. Г. Взаимосвязи психологических и клинических характеристик у больных сахарным диабетом 2 типа при различных вариантах его течения: автореф. дис. канд. психол. наук: 19.00.04 / А. Г. Кошанская. СПб., 2007. 22 с).
7. Almawi W, Tamim H. Association of comorbid depression, anxiety, and stress disorders with Type 2 diabetes in Bahrain, a country with a very high prevalence of Type 2 diabetes. J. Endocrinol. Invest. 2008; 31: 1020-4.
8. Drobizhev MJ, Zakharchuk TA. Depression in patients with diabetes mellitus. Part 1. Psychiatry and psychopharmacology. 2006; 8(4): 68-71. Russian (Дробижев М. Ю., Захарчук Т. А. Депрессии у больных сахарным диабетом (обзор литературы). Часть 1. Психиатрия и психофармакотерапия 2006; 8(4): 68-71).
9. Fischer L, Skaff MM. A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with type 2 diabetes. Diabet Med. 2008; 25: 1096-101.
10. Das-Munshi J, Stewart R, Ismail K, et al. Diabetes, common mental disorders, and disability: findings from the UK National Psychiatric Morbidity Survey. Psychosom Med. 2007; 69 (6): 543-50.
11. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Systemic hypertension 2010; 3: p. 34. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3; с 34).
12. Tyukalov LI, Lukyanov MA. Method and means correction depressive disorders in patients with arterial hypertension associated with diabetes mellitus type 2. Priority help from 29 June 2014 No. 2014131439. The owner of the SSMU together with the authors: Russian (Способ и средства коррекции тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Приоритетная справка от 29 июня 2014 г. № 2014131439. Обладатель СибГМУ совместно с авторами: Тюкалова Л. И., Лукьянова М. А.).
13. Andryushchenko AC, Drobizhev MD, Dobrovolsky AC. Comparative evaluation scale CES-D, BDI and HADS in the diagnosis of depression in General medical practice. Journal of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov. 2003. 103, 5: 11-8. Russian (Андрющенко А. В., Дробижев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CESD, BDI и HADS в диагностике депрессий в общей медицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003; 103, 5: 11-8).

Кудесан®

Qudesan®

ЭНЕРГИЯ СЕРДЦА!



КУДЕСАН® – препарат коэнзима Q₁₀

www.qudesan.ru

Использование коэнзима Q₁₀ в комплексной терапии артериальной гипертензии способствует:

- нормализации уровня САД и ДАД¹;
- повышению эффективности антигипертензивных препаратов²;
- нормализации эндотелиальной дисфункции¹.

¹ – Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong LY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials // J Hum Hypertens. -2007.-№21(4).-P.297-306

² –M.Hodgson, GF Watts, DA Playford, V Burke and CD Croft. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. European Journal of Clinical Nutrition (2002) 56, 1137-1142

 **RECORDATI**
GROUP

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РАБОТАЮЩИХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

Запесочная И. Л.¹, Автандилов А. Г.²

Цель. Оценить действие комбинированной антигипертензивной терапии амлодипином с бисопрололом (А/Б) на показатели суточного профиля артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ), работающих на Крайнем Севере.

Материал и методы. Исследовано 140 больных АГ, которые были разделены на две группы в зависимости от характера их работы: 1-я группа — 72 человека, работающих только в дневную смену; 2-я группа — 68 лиц, работающих посменно, то есть в дневную и ночную смены. Всем пациентам была назначена комбинированная терапия (А/Б) с конечными суточными дозами: в 1-й группе — $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ мг/сут., во 2-й — $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ мг/сут. Показатели суточного мониторирования АД исследовали исходно, через 4 недели и через 6 месяцев терапии.

Результаты. При комбинированной 6-ти месячной терапии (А/Б) во 2-й группе пациентов с АГ по сравнению с 1-й группой был констатирован меньший процент достижения целевого уровня АД (87,9 и 92,9% человек, соответственно). Показатели "нагрузки давлением" не достигли нормативных значений в обеих группах исследуемых, но были более выражены во 2-й группе, в связи с чем целесообразно назначение данным пациентам 3-го антигипертензивного препарата. Отмечалась нормализация вариабельности АД и улучшение утренней динамики АД в обеих группах наблюдения, что снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявлена хорошая переносимость проведенной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, суточный профиль артериального давления, дневная и ночная смена, Крайний Север.

¹БУ Нижневартовская городская поликлиника Ханты-Мансийского автономного округа — Югра, Нижневартовск; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования, Минздрава России, Москва, Россия.

Запесочная И. Л.* — к.м.н., врач-терапевт, Автандилов А. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zapesochnaya.irina@bk.ru

А — амлодипин, АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, Б — бисопролол, ВАД — вариабельность артериального давления, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, УП — утренний подъем, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 21.05.2014

Рецензия получена 03.06.2014

Принята к публикации 10.06.2014

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 94–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-94-99

EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSION THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WORKING IN FAR NORTH

Zapsochnaya I. L.¹, Avtandilov A. G.²

Aim. To evaluate combination treatment effectiveness by amlodipine with bisoprolol (A/B) on the data of 24-hour BP pattern in patients with arterial hypertension (AH) working in Far North.

Material and methods. Totally 140 patients studied with AH who were separated into 2 groups according to their working conditions: 1st group — 72 persons, working only daytime; 2nd group — 68 shift workers. All patients were prescribed combination therapy A/B with final dosages: 1st group $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ mg daily, 2nd group $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ mg daily. 24-hour BP values were studied at baseline, in 4 weeks and in 6 weeks of the treatment.

Results. In combination 6-months therapy by A/B in the 2nd group of AH patients comparing to the 1st group there was lower rate of target BP achievement (87,9 and 92,9%, resp.). The "pressure load" parameters did not reach normal ranges in both groups, however were more significant in the 2nd group, that is why it is important to

prescribe the 3rd hypotensive medication to these patients. We found BP variability normalization and improvement of morning BP dynamics in both groups that decreases the risk of cardiovascular complications. There was good tolerability.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 94–99

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-94-99

Key words: arterial hypertension, combination therapy, 24-hour blood pressure profile, daytime and night shifts, Far North.

¹BI Nizhnevartovsk City Polyclinics of Khanty-Mansiysky Autonomic District — Yugra, Nizhnevartovsk; ²SBEI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education of HM, Moscow, Russia.

Неблагоприятная демографическая ситуация в России определяется не только низкими показателями рождаемости, но и высокой частотой преждевременной смертности — прежде всего, от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Несмотря на снижение смертности от болезней системы кровообращения в России в последние годы, этот показатель существенно выше, чем в странах Евросоюза [2]. В клинических исследованиях наблюдается снижение смертности в течение 1–2-х лет на фоне уменьшения уровня артериального давления (АД) [3]. Артериальная гипертензия (АГ)

является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (повышенное АД имеет место почти у 40% взрослого населения) и ведущим фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [4]. Тем не менее, контроль за АД остается крайне недостаточным [5].

Бисопролол (Б) относится к высокоселективному β-блокатору, эффективность которого при АГ была продемонстрирована в ряде клинических исследований [6, 7]; β-блокаторы широко используются в лечении больных АГ, по результатам фармако-эпидемиологиче-

ского исследования ПИФАГОР III, при анкетировании 3 030 пациентов с АГ было выявлено, что β -блокаторы применялись в 41,9% случаях [8]. Согласно Европейским рекомендациям по гипертензии, отмечается расширение показаний к использованию β -блокаторов [9]. Применение β -блокаторов у больных АГ сопровождается снижением риска развития инфаркта миокарда на 9%, инсульта — на 27% и смерти — на 4% [10].

Амлодипин (А) относится к антагонистам кальция (АК) дигидропиридинового ряда и продемонстрировал хороший протективный потенциал по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшению прогноза при АГ [11, 12].

Комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) позволяет сократить число пациентов с недостижимым целевым АД, что предотвращает или приостанавливает развитие ССО и значительно улучшает прогноз у больных АГ [13, 14]. Назначение АК дигидропиридинового ряда с β -блокатором приводит к значительному снижению АД за счет взаимного потенцирования гипотензивного эффекта и существенно уменьшает риск появления побочных эффектов каждого из препаратов [15]. Эффекты этих классов АГП аддитивны, и данная комбинация хорошо переносится.

Целью проведенной работы было оценить действие комбинированной антигипертензивной терапии антагонистом кальция с β -блокатором на показатели суточного профиля АД у больных АГ, работающих по различным трудовым графикам в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Этический комитет одобрил протокол исследования. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. По завершению наблюдения пациенты были проинформированы о полученных результатах.

В группу больных АГ, работающих в Ханты-Мансийском автономном округе — Югры и принимавших (А/Б) с начала лечения, было включено 140 лиц с АГ 2-3-й степени (по классификации ВНОК, 2010г) с преобладанием 2-й степени повышения АД. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от трудового графика их работы: 1-я группа — 72 больных АГ, работающих только в дневную смену (далее — работающие в дневную смену); 2-я группа — 68 больных АГ, работающих посменно, то есть в дневную и ночную смены (далее — работающие в ночную смену). Средний возраст обследуемых составил $44,37 \pm 4,14$ года (у мужчин — $42,72 \pm 3,81$ года, у женщин — $45,83 \pm 3,18$ года), длительность АГ — $7,24 \pm 1,78$ года. Критериями исключения были: симптоматическая АГ вследствие эндокринных заболеваний; реноваскуляр-

ная АГ; гемодинамически значимый стеноз аорты; гиперчувствительность к любому из АГП, используемых в исследовании; ангионевротический отек в анамнезе; злокачественная АГ; стенокардия; почечная недостаточность; сахарный диабет; беременность.

После рандомизации больные АГ получали комбинацию препаратов (А/Б). Титрование АГП до конечной эффективной дозы осуществлялось в течение 4-6 недель. Конечные среднесуточные дозы (А/Б) составили: в 1-й группе — $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ мг/сут., во 2-й — $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ мг/сут. Показатели суточного профиля АД исследовали исходно, через 4 недели и через 6 месяцев терапии. После завершения исследования у больных АГ была отмечена приверженность к проводимой терапии.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью портативного монитора TONOPORT (фирмы “Marguette Hellige GmbH”, США). Измерения АД осуществлялись каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут в ночное время. Рассчитывали средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), мм рт.ст.; частоты сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин; индекса времени повышенного АД (ИВ АД), %; вариабельности АД (ВАД), мм рт.ст. — за три периода мониторирования (сутки, день, ночь); также оценивали показатели суточного индекса (СИ) АД, % и утреннего подъема (УП) АД. В соответствии с показателями степени ночного снижения АД, пациенты с АГ были отнесены к 4-м категориям: “dipper” ($10\% < СИ < 22\%$), “non-dipper” ($СИ < 10\%$), “over-dipper” ($СИ > 22\%$) и “night-peaker” (СИ имел отрицательное значение).

Для реализации главной цели лечения больных АГ — максимального снижения риска развития ССО, в том числе фатальных, — необходимо достижение целевого уровня АД. Целевой уровень САД и ДАД составил $< 140/90$ мм рт.ст. [9].

Для больных АГ, не получавших АГТ до включения в исследование, длительность наблюдения составила 24 недели, для ранее получавших АГТ, с учетом недельного периода отмывания, — 25 недель. За критерий эффективности АГТ принимали снижение на 10% или на 10 и 15 мм рт.ст. и более, соответственно, для ДАД и САД клинических, по сравнению с исходным уровнем.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета Statistica 7,0 (StatSoft, США). Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm m$. Корреляционный анализ проводили с использованием корреляционного критерия Пирсона и Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовали процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при 0,95% вероятности безошибочного суждения.

Таблица 1

**Влияние комбинированной терапии (А/Б) на показатели
суточного профиля АД в группе больных АГ, работающих в дневную смену, (М±m)**

Показатели		1-я группа				
		Исходно (n=72)	Через 4 нед (n=69)	Через 6 мес (n=67)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Сутки	САД, мм рт.ст.	153,67±6,11	138,15±5,34*	131,97±6,56**	-10,10	-14,13
	ДАД, мм рт.ст.	101,71±3,78	91,48±3,54*	85,95±4,31**	-10,06	-16,57
	ЧСС, уд./мин	78,78±2,59	74,67±2,31	71,73±3,45*	-5,22	-8,95
	ВСАД, мм рт.ст.	19,65±2,01	14,25±2,12*	10,34±1,45**	-27,49	-36,68
	ВДАД, мм рт.ст.	18,44±1,72	13,54±1,34**	11,65±1,67**	-22,81	-27,96
	ИВ САД, %	59,35±4,99	45,72±3,21**	35,06±5,45**	-22,97	-41,11
	ИВ ДАД, %	64,78±4,23	50,66±3,43**	34,45±5,15**	-21,80	-45,67
День	САД, мм рт.ст.	160,19±6,21	142,78±4,34*	134,32±4,32**	-10,87	-14,02
	ДАД, мм рт.ст.	104,36±2,91	92,56±2,78**	86,97±3,21**	-12,15	-15,85
	ЧСС, уд./мин	85,90±2,45	80,78±3,09	77,78±5,34*	-5,97	-9,45
	ВСАД, мм рт.ст.	22,34±2,23	14,21±1,56**	11,67±2,78**	-36,40	-42,63
	ВДАД, мм рт.ст.	20,13±1,43	14,27±1,13**	12,45±2,02**	-29,12	-38,16
	ИВ САД, %	65,21±4,01	49,78±3,45**	36,78±4,32**	-21,55	-42,04
	ИВ ДАД, %	72,14±3,92	51,67±3,23**	35,67±5,45**	-28,02	-50,56
Ночь	САД, мм рт.ст.	147,41±5,31	135,34±4,32*	129,67±7,56**	-7,17	-11,06
	ДАД, мм рт.ст.	96,11±3,56	90,67±3,78	83,34±6,54*	-5,23	-12,83
	ЧСС, уд./мин	71,34±2,89	68,56±4,78	66,34±6,06*	-3,90	-7,01
	ВСАД, мм рт.ст.	18,02±2,03	15,12±1,45*	11,34±1,56**	-15,10	-31,63
	ВДАД, мм рт.ст.	16,76±2,04	13,87±1,67*	11,91±2,09*	-17,25	-28,94
	ИВ САД, %	53,92±5,01	42,89±4,46*	33,34±5,45**	-18,71	-34,92
	ИВ ДАД, %	57,38±5,43	49,56±5,34*	32,67±6,43**	-11,79	-43,07
СИ САД, %		12,64±1,78	13,07±1,14	14,21±2,45	+3,29	+11,05
СИ ДАД, %		11,43±1,87	12,37±1,35	13,56±2,05	+7,59	+15,71

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ относительно исходного уровня, Δ% — изменение показателя в % относительно исходного значения.

Результаты и обсуждение

При анализе исходных данных СМАД в группах больных АГ было выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД в течение суток, отмечался высокий уровень вариабельности АД и “нагрузки давлением”, нарушение суточного ритма АД, более выраженное в группе пациентов с АГ, работающих в ночную смену (табл. 1 и 2). При выборе АГТ (рациональных комбинаций и суточных доз АГП) у больных АГ необходимо учитывать трудовой график их работы.

В 1-й группе больных АГ завершили наблюдение 67 человек (у 2-х пациентов отмечались побочные действия в виде шума в ушах, головной боли, слабости, сонливости, которые не исчезли при снижении дозы препаратов, трое не соблюдали протокол исследования). К концу 4-й недели лечения 48 человек отметили улучшение самочувствия, уменьшение головных болей, головокружений, слабости.

За 4 недели терапии в данной группе наблюдения было выявлено достоверное снижение среднесуточных САД и ДАД (на 10,10 и 10,06%, соответственно); среднедневных САД и ДАД (на 10,87 и 12,15%, соответственно); средненочного САД (на 7,17%). Отмечено

значимое снижение показателей вариабельности САД и ДАД: среднесуточных — на 27,49 и 22,81%, соответственно; среднедневных — на 36,40 и 29,12%, соответственно; средненочных — на 15,10 и 17,25%, соответственно. Наблюдалось достоверное снижение ИВ АД за все временные отрезки суток, но более значимое в дневное время. ЧСС уменьшилась на 5,22% (ЧСС-день — на 5,97%, ЧСС-ночь — на 3,90%). Выявлено улучшение утренней динамики для САД и ДАД в виде снижения величины УП (на 20,58 и 16,10%, соответственно); увеличения времени УП (на 6,80 и 10,45%, соответственно) и, как следствие, снижения скорости УП (на 22,97 и 24,42%, соответственно). К концу 6-го месяца лечения достоверная динамика показателей суточного профиля АД стала еще более значимой. Гипотензивный эффект продолжал развиваться постепенно в течение 4-6 недель и, достигнув целевых значений, сохранялся до конца лечения у 92,9% больных АГ. АД снизилось с 153,67±6,11/101,71±3,78 до 131,97±6,56/85,95±4,31 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Констатируется снижение среднедневных САД/ДАД на 14,02/15,85%; средненочных — на 11,06/12,83%. Снижение ЧСС составило 8,95% (ЧСС-день — 9,45%, ЧСС-ночь — 7,01%). Отмечалось дальнейшее значимое снижение показателей

Таблица 2

**Динамика показателей суточного профиля АД у больных АГ,
работающих в ночную смену, на фоне комбинированной терапии (А/Б) (M±m)**

Показатели		2-я группа				
		Исходно (n=68)	Через 4 нед (n=65)	Через 6 мес (n=63)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Сутки	САД, мм рт.ст.	164,32±4,31	142,73±3,21**	135,38±4,45**	-13,14	-17,62
	ДАД, мм рт.ст.	106,56±4,98	92,71±4,15*	84,60±3,21**	-13,00	-20,61
	ЧСС, уд./мин	81,98±2,67	76,45±2,23	71,78±2,78*	-6,75	-12,45
	ВСАД, мм рт.ст.	23,00±1,97	19,21±1,45*	14,95±1,78**	-16,48	-35,0
	ВДАД, мм рт.ст.	17,32±1,76	15,02±1,78	13,06±1,45*	-13,28	-24,60
	ИВ САД, %	63,32±2,89	45,03±1,99**	37,45±2,13**	-28,56	-40,86
	ИВ ДАД, %	74,13±3,21	50,08±2,56**	39,15±2,89**	-31,48	-47,19
День	САД, мм рт.ст.	162,78±5,78	143,37±4,34**	136,09±4,67**	-11,93	-16,40
	ДАД, мм рт.ст.	105,56±3,96	93,97±3,45*	85,17±3,62**	-10,98	-19,32
	ЧСС, уд./мин	80,98±3,78	76,45±2,34	73,19±3,11*	-5,59	-9,62
	ВСАД, мм рт.ст.	21,72±2,00	17,76±1,42*	15,11±1,56*	-18,24	-30,44
	ВДАД, мм рт.ст.	17,03±1,43	13,07±1,23*	12,34±1,34*	-23,24	-27,54
	ИВ САД, %	60,34±3,56	43,11±3,21**	36,56±2,78**	-28,56	-37,76
	ИВ ДАД, %	66,23±3,14	47,23±4,12**	39,67±2,98**	-28,69	-40,11
Ночь	САД, мм рт.ст.	167,07±6,51	142,29±5,31**	134,68±5,01**	-14,84	-19,39
	ДАД, мм рт.ст.	107,56±4,56	90,45±3,68**	83,87±3,21**	-15,91	-22,03
	ЧСС, уд./мин	82,45±2,49	76,67±2,32	70,34±2,17*	-7,02	-14,69
	ВСАД, мм рт.ст.	23,00±1,90	19,78±1,43*	14,56±1,32**	-14,00	-36,70
	ВДАД, мм рт.ст.	19,92±1,89	17,56±1,24*	12,67±1,56**	-11,85	-36,40
	ИВ САД, %	70,01±4,01	50,56±3,23**	39,45±3,34**	-27,79	-43,66
	ИВ ДАД, %	83,21±4,21	54,34±4,12**	41,45±3,36**	-34,70	-50,19
СИ САД, %		8,86±2,11	10,15±1,67	12,25±1,74	+12,71	+27,68
СИ ДАД, %		8,83±2,00	11,39±2,01	13,15±1,77*	+22,48	+32,86

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ относительно исходного уровня, Δ% — изменение показателя в % относительно исходного значения.

“нагрузки давлением”, более выраженное в дневные часы, но не достигнувшее нормативных значений. Нарушенная вариабельность САД и ДАД уменьшилась, достигнув нормативных значений: среднедневная — на 42,63 и 38,16%, соответственно; средненочная — на 31,63 и 28,94%, соответственно. Улучшилась утренняя динамика для САД и ДАД в виде снижения величины УП (на 29,73 и 22,21%, соответственно), увеличения времени УП (на 14,73 и 13,66%, соответственно), снижения скорости УП (на 37,67 и 32,38%, соответственно) (табл. 1 и 3).

Характеризуя динамику соотношения типов суточного профиля АД на фоне 6-месячной терапии, было отмечено увеличение числа больных АГ “dipper” до 69,4% человек (против 42,2% лиц исходно). Численность лиц “non-dipper” уменьшилась с 42,5% исходно до 19,3% через 6 месяцев терапии; “over-dipper” — с 5,9% до 4,6% пациентов, соответственно; “night-reaker” — с 9,4% до 6,7% лиц, соответственно, (рис. 1).

Во 2-й группе больных АГ завершили исследование 63 человека (у 3-х отмечались побочные действия в виде головной боли, слабости, сонливости, которые не исчезли при снижении дозы препаратов, и 2 были исключены из-за отсутствия приверженности к лече-

нию). К концу 4-й недели лечения 33 человека отметили улучшение самочувствия, уменьшение головных болей, головокружений.

Через 4 недели терапии отмечен достаточный корригирующий эффект суточного профиля АД: достоверно снизились показатели САД и ДАД за все временные отрезки суток. Отмечено значимое снижение вариабельности АД: среднесуточной ВСАД на 16,48%; среднедневных ВСАД и ВДАД — на 18,24 и 23,24%, соответственно; средненочных ВСАД и ВДАД — на 14,0 и 11,85%, соответственно. Наблюдалось достоверное снижение ИВ АД за все временные отрезки суток, но не достигнувшее нормативных значений. ЧСС уменьшилась на 6,75% (ЧСС-день — на 5,59%, ЧСС-ночь — на 7,02%). Выявлено улучшение утренней динамики САД и ДАД в виде снижения величины УП (на 16,09 и 12,37%, соответственно) и скорости УП (на 35,98 и 29,53%, соответственно). К концу 6-го месяца терапии достоверная динамика показателей суточного профиля АД стала еще более значимой. Снижение среднесуточных показателей САД/ДАД составило 17,62/20,61%; среднедневных — 16,40/19,32%; средненочных — 19,39/22,03%. ЧСС уменьшилась на 12,45% (ЧСС-день — на 9,62%, ЧСС-ночь — на 14,69%). Отме-

Таблица 3

Показатели утренней динамики АД у больных АГ на фоне комбинированной терапии (А/Б) (М±m)

1-я группа					
Показатели	Исходно (n=72)	Через 4 нед (n=69)	Через 6 мес (n=67)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Величина УП САД, мм рт.ст.	53,45±3,56	42,45±3,45**	37,56±3,23**	-20,58	-29,73
Величина УП ДАД, мм рт.ст.	47,64±2,11	39,67±1,98**	37,06±1,69**	-16,10	-22,21
Время УП САД, ч	2,20±0,51	2,36±0,45	2,58±0,55	+6,80	+14,73
Время УП ДАД, ч	2,15±0,56	2,40±0,49	2,49±0,34	+10,45	+13,66
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	23,34±1,45	17,98±1,12**	14,55±1,16**	-22,97	-37,67
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	22,15±1,78	16,52±1,56**	14,98±1,51**	-24,42	-32,38
2-я группа					
Показатели	Исходно (n=68)	Через 4 нед (n=65)	Через 6 мес (n=63)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Величина УП САД, мм рт.ст.	45,46±1,23	38,15±1,78*	33,20±1,56**	-16,09	-26,97
Величина УП ДАД, мм рт.ст.	38,97±1,49	34,15±1,67*	31,18±1,88**	-12,37	-19,99
Время УП САД, ч	1,64±0,56	2,15±0,79	2,32±0,57	+23,73	+29,32
Время УП ДАД, ч	1,66±0,44	2,19±0,45	2,57±0,51*	+24,21	+35,41
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	27,71±1,89	17,74±2,23**	14,31±1,89**	-35,98	-48,36
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	23,54±1,78	16,59±1,98*	13,13±1,67**	-29,53	-44,23

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ относительно исходного уровня, Δ% — изменение показателя в % относительно исходного значения.

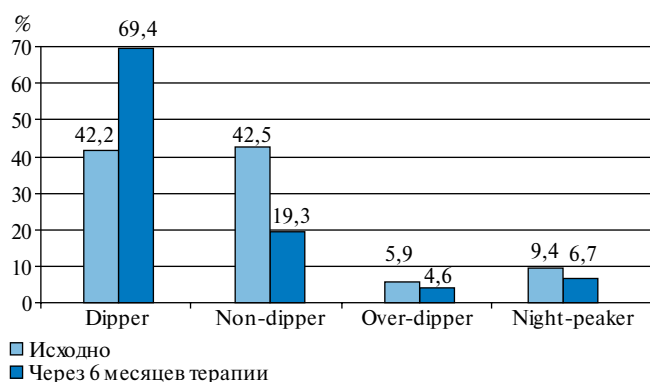


Рис. 1. Суточные профили АД у больных АГ, работающих в дневную смену, на фоне комбинированной терапии (А/Б).

чалось значимое снижение показателей “нагрузки давлением”, не достигнувшее нормативных значений. Нарушенная вариабельность АД уменьшилась, достигнув нормативных значений: дневных показателей вариабельности САД и ДАД — на 30,44 и 27,54%, соответственно; ночных — на 36,70 и 36,40%, соответственно. Наблюдалось улучшение утренней динамики для САД и ДАД: снизилась величина УП (на 26,97 и 19,99%, соответственно) и скорость УП (на 48,36 и 44,23%, соответственно); увеличилось время УП (на 29,32 и 35,41%, соответственно) (табл. 2 и 3). Целевой уровень АД был достигнут у 87,9% больных АГ.

При 6-ти месячной терапии отмечено увеличение числа больных АГ с нормальным суточным профилем АД по типу “dipper” с 20,5% до 51,9% человек. Наблюдалось уменьшение числа больных АГ с измененным суточным профилем АД: “non-dipper” — с 55,9% исходно до 34,0% человек через 6 месяцев терапии; “over-dipper” — с 7,2% до 5,4% человек, соответственно; “night-peaker” — с 16,4% до 8,7% пациентов, соответственно, (рис. 2).

Для северных регионов страны проблема АГ особенно актуальна. Болезни системы кровообращения

в Ханты-Мансийском автономном округе, как и во всем мире, остаются основной причиной смертности. Условия труда на предприятиях нефтегазодобывающего комплекса связаны с непрерывным производством, то есть с ночными сменами. В ряде работ при СМАД установлены более высокие показатели АД, особенно систолического, во время работы в ночные смены в сравнении с дневными [16]. Работа в ночную смену является столь значимым фактором риска развития АГ, что превосходит такие факторы как возраст и ожирение [17]. В связи с тем, что АГ поражает наиболее трудоспособные возрастные контингенты, постоянно прогрессирует, трудно поддается лечению, ее можно считать приоритетной среди проблем северной медицины. Особенно это касается больных АГ с посменным графиком работы.

В проведенном исследовании при 6-ти месячной начальной терапии (А/Б) конечные суточные дозы составили: в 1-й группе — $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ мг/сут., во 2-й — $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ мг/сут. В целом исходный уровень АД в 1-й группе ($153,5/100,71$ мм рт.ст.) достоверно снизился на $21,7/15,76$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); во 2-й группе ($164,32/106,56$ мм рт.ст.) — на $28,94/21,67$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Комбинация препаратов (А/Б) в достаточной степени корригировала дневной профиль АД и, в меньшей степени, показатели СМАД в ночное время суток. “Нагрузка давлением” достоверно снизилась в дневные и, в меньшей степени, в ночные часы, не достигнув нормативных значений. Одной из причин более высоких значений АД в ночные часы на фоне сочетанного приема АК с β-блокатором, может быть сравнительно меньшее гипотензивное действие β-блокатора в ночные часы. Бета-блокаторы негативно влияют на эластические свойства сосудистой стенки и скорость распространения пульсовой волны. Как известно, β-блокаторы без дополнительных вазодилатирующих свойств могут способствовать возрастанию периферического сосудистого сопротивления и, в силу отрицательного хронотропного

эффекта, — увеличению отраженной пульсовой волны в систолу и центрального АД, что ослабляет эффективность действия (А) в отношении ригидности сосудистой стенки и повышенного АД [18].

Нормализация значений вариабельности АД является одним из критериев успешности индивидуально подобранной гипотензивной терапии [19]. ВАД достоверно снизилась в течение суток в двух группах пациентов с АГ, но более значимо — в дневное время, достигнув нормативных значений. Отмечалось улучшение показателей утренней динамики АД. Целевого уровня АД достигли 92,9% пациентов с АГ 1-й группы и 87,9% — 2-й группы. При этом столь эффективный контроль АД в условиях обычной клинической практики оказался безопасным, терапия переносилась хорошо, так как всего у 1,44% человек 1-й группы и у 2,04% 2-й группы были выявлены побочные эффекты.

Заключение

При комбинированной 6-ти месячной терапии (А/Б) с начала лечения у пациентов с АГ, работающих в ночную смену, по сравнению с больными АГ, работающими в дневную смену, был констатирован меньший процент достижения целевого уровня АД (у 87,9% и 92,9% лиц, соответственно). Показатели “нагрузки давлением” не достигли нормативных значений в обеих

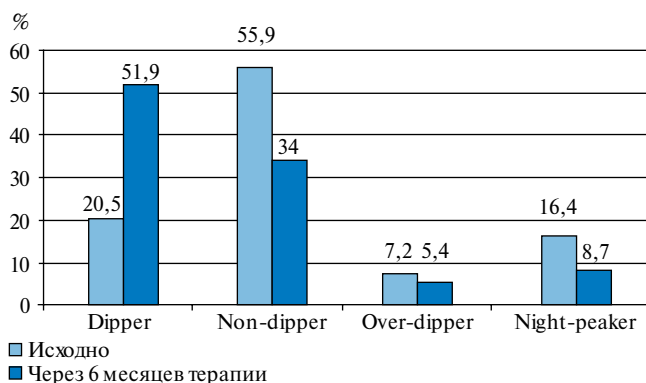


Рис. 2. Суточные профили АД у больных АГ, работающих в ночную смену, на фоне комбинированной терапии (А/Б).

группах исследуемых, но были более выражены у работающих в ночную смену, в связи с чем целесообразно назначение данным пациентам 3-го АГП.

Отмечалось увеличение количества больных АГ с нормальным суточным профилем АД, более выраженное в группе больных АГ, работающих в ночную смену.

Отмечалась нормализация вариабельности АД и улучшение утренней динамики АД в обеих группах больных АГ, что снижает риск развития ССО.

Выявлена хорошая переносимость проведенной терапии.

Литература

- Sumin AN, Barbarash OL. Topical issues of the treatment of hypertension (based on the European Congress in 2010). *Cardiology* 2012; 5: 88-96. Russian (Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии (по материалам европейских конгрессов 2010 г.). *Кардиология* 2012; 5: 88-96).
- Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 1: 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 1: 5-10).
- Capewell S, O'Flaherty M. Can dietary changes rapidly decrease cardiovascular mortality rates? *Eur Heart J* 2011; Mar 2. [Epub ahead of print].
- Erbel R, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf recall study. *Hypertension* 2012; 59 (1): 44-53.
- Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011; 29 (8): 1641-448.
- Osadchii KK. β -blockers in hypertension: Focus on bisoprolol. *Cardiology* 2010; 1: 84-9. Russian (Осадчий К.К. β -адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол. *Кардиология* 2010; 1: 84-9).
- Kryzhanovsky SA, Vititnova MB. Medicines for the treatment of coronary heart disease (basic, clinical pharmacology and evidence). Lecture 4. Part 1. Beta-blockers and their place in the pharmacotherapy of coronary heart disease. *Therapist* 2012; 2: 26-36. Russian (Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 4. Часть 1. Бета-адреноблокаторы и их место в фармакотерапии коронарной болезни сердца. *Терапевт* 2012; 2: 26-36).
- Leonova MV, Belousov YB, Steinberg LL, et al. Results pharmacoepidemiological study of hypertension PIFAGOR III (survey of patients with hypertension). *Systemic Hypertension* 2010; 2: 3-39. Russian (Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). *Системные Гипертензии* 2010; 2: 3-39).
- Working Group on the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (European society of hypertension, Esh) and the European Society of Cardiology (European society of Cardiology, ESC). Recommendations for treatment of hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 1 (105): 7-94. Russian (Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии европейского Общества Гипертензии (European society of hypertension, Esh) и европейского Общества кардиологов (European society of Cardiology, ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1 (105): 7-94).
- Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD001841.
- Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. On behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
- Takase B, Takeishi Y, Hirai T, et al. Comparative effects of amlodipine monotherapy therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patient with poorly controlled hypertension. *Circ J* 2008; 72 (5): 764-9.
- Chazova IE, Ratova LG, Fighters SA. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendation Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Society of Cardiology). *Systemic Hypertension* 2010; 3: 5-27. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные Гипертензии* 2010; 3: 5-27).
- Karpov YA. Combined antihypertensive therapy — a priority in the treatment of hypertension. *Russian journal of medicine* 2011; 26: 35-41. Russian (Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия — приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал* 2011; 26: 35-41).
- Chazova IE, Ratova LG, et al. The effectiveness of antihypertensive therapy in hypertensive patients according to the risk of cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (2): 78-82. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Эффективность антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (2): 78-82).
- Lo SH, Lin LY, Chang LY, et al. Working the night shift causes increased vascular stress and delayed recovery in young women. *Chronobiol Int* 2010; 27: 7: 1454-68.
- Suwazono Y, Duchi M, Sakata K, et al. Shift Work Is a Risk Factor for Increased Blood Pressure in Japanese Men. *Hypertension* 2008; 52: 581.
- Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1982-9.
- Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012; 59: 1091-3.

ИЗМЕНЕНИЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СМЕНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Концевая А. В.¹, Романенко Т. С.¹, Выгодин В. А.¹, Фитилев С. Б.²

Соблюдение рекомендованной схемы лечения является значимым компонентом приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ), который ассоциирован с эффективностью лечения и целесообразностью расходования ограниченных ресурсов здравоохранения.

Цель. Изучение изменений схемы медикаментозной терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ), впервые обратившихся в специализированное кардиологическое учреждение, в течение 6 месяцев с момента обращения с определением факторов, ассоциированных с изменением схемы лечения.

Материал и методы. Исследование включало два этапа. На первом этапе, на базе одного из окружных кардиодиспансеров г. Москвы (КД) из числа пациентов с АГ, впервые обратившихся за консультацией (с января по декабрь) к врачу-кардиологу была сформирована первичная выборка участников исследования с последующим заполнением экспертных карт по данным первичной медицинской документации (n=1766). Второй этап представлял собой телефонный опрос через 6 месяцев после первичного приема (n=1419).

Результаты. Анализ приверженности к АГТ показал, что пациенты специализированного кардиологического учреждения характеризуются низким уровнем соблюдения врачебных рекомендаций по схеме лечения, через 6 месяцев только 25,1% принимали рекомендованные кардиологом препараты. Более половины пациентов (52,4%), изменивших схему лечения, сделали это самостоятельно, без рекомендаций врача, а среди причин изменения схемы лечения основной оказалось недоверие рекомендованной врачом схеме лечения (48,6%). Вероятность изменения рекомендованной кардиологом схемы АГТ достоверно ассоциировалась с такими факторами как возможность получения препаратов в рамках дополнительного льготного обеспечения (ОШ 2,4), наличие ишемической болезни сердца (ОШ 2,0), стаж АГ более 5 лет (ОШ 1,5), гипертонические кризы (ОШ 1,9), прием трех и более сердечно-сосудистых препаратов (ОШ 2,4), а также отсутствие в схеме АГТ фиксированных комбинаций (ОШ 1,4).

Заключение. Пациенты специализированного кардиологического учреждения характеризуются низким уровнем соблюдения врачебных рекомендаций

по схеме лечения в течение 6 месяцев, коррекцию схемы лечения более половины пациентов проводят самостоятельно, а основной мотивацией для принятия решения об изменении схемы лечения оказалось недоверие лечащему врачу.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 100–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-100-106>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность к лечению, изменение схемы лечения.

¹ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ, Москва; ²ГОУ ВПО РУДН, Москва, Россия.

Концевая А. В. — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии, Романенко Т. С.* — соискатель отдела эпидемиологии, Выгодин В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии, Фитилев С. Б. — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

RomanenkoTD@yandex.ru

АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АГ — артериальная гипертензия, КД — окружной кардиологический диспансер г. Москвы, АД — артериальное давление, ДЛО — дополнительное льготное обеспечение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена 26.02.2015

Рецензия получена 05.03.2015

Принята к публикации 11.03.2015

CHANGE OF HYPERTENSION TREATMENT SCHEME IN OUTPATIENT CARE AT SPECIALIZED CARDIOLOGIC INSTITUTION, AND FACTORS ASSOCIATED WITH THE CHANGE OF ANTIHYPERTENSION THERAPY

Kontsevaya A. V.¹, Romanenko T. S.¹, Vygodin V. A.¹, Fitilev S. B.²

Compliance to the recommended treatment strategy is a significant component of adherence to antihypertension therapy (AT) that is associated with treatment efficacy and economical benefits.

Aim. To study the scheme of drug therapy in patients with arterial hypertension (AH), first time requested cardiological assessment, during 6 month since the moment of the admittance with the assessment of factors associated with the treatment scheme.

Material and methods. The study done in 2 stages. First stage was focused on the selection of patients who first time presented at one of the district cardiodispensaries in Moscow (CD) among those with AH, from January to December. The expert charts were completed according to the source documents (n=1766). Second stage was focused on the phone survey in 6 months after primary admittance (n=1419).

Results. Analysis of AT compliance showed that the patients in specialized cardiological institution have low level of adherence to physicians' recommendations on the treatment scheme; in 6 months only 25,1% continued taking recommended drugs. More than a half (52,4%) of those who changed treatment scheme, done in on their own, without physician assessment. One of the reasons was distrust to

physician's recommendations (48,6%). Probability of the change of cardiologist-recommended AT was significantly related to the factors as an opportunity to get the drugs by discount rate (as incentives) (OR 2,4), coronary heart disease (OR 2,0), hypertension for less than 5 years (OR 1,5), hypertensive crises (OR 1,9), intake of three and more cardiovascular drugs (OR 2,4) and the absence of drug combinations in the scheme (OR 1,4).

Conclusion. Patients of the specialized cardiological institution have low level of physician recommendations adherence by the 6-month scheme of treatment, they correct their treatment themselves, and the motivation for the scheme change their name distrust to the treating physician.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 100–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-100-106>

Key words: arterial hypertension, treatment adherence, change of treatment.

¹FSBI SSRC PM of the Healthcare Ministry, Moscow; ²SEI HPE PFUR, Moscow, Russia.

Современную ситуацию по несоблюдению врачебных рекомендаций пациентами можно охарактеризовать как “пандемию низкой приверженности к лечению” [1]. Последствиями низкой приверженности являются повышение частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [2]. В последнем крупном метаанализе, включающем около двух млн. участников показано, что приблизительно 9% в Европе всех сердечно-сосудистых событий может быть следствием низкой приверженности к сердечно-сосудистой терапии, включая антигипертензивные препараты (АГП) [3].

Приверженность к лечению ассоциирована с расходом ресурсов системы здравоохранения и экономической эффективностью антигипертензивной терапии (АГТ) [4].

Приверженность к лечению — это сложное понятие, для которого существуют разные определения и которое состоит из разных компонентов. Условно можно выделить приверженность к назначенной терапии как степень регулярности приема препаратов, и именно этот компонент часто измеряют традиционные опросники и шкалы оценки приверженности [5]. Другим компонентом приверженности является соблюдение схемы рекомендованной терапии; и в этом случае низкой приверженностью будет отказ от назначенной терапии (полный или частичный) или замена препаратов в схеме лечения (как правило, самостоятельно, без рекомендаций врача). Изменение схемы лечения изучается реже, чем традиционная приверженность, под которой понимают регулярность приема препаратов. Однако в ряде исследований анализируется именно этот компонент приверженности, а также факторы, ассоциированные с высокой вероятностью изменения схемы лечения. Так, например, в итальянском исследовании показано, что среди пациентов с впервые диагностированной АГ в течение года 33% прекращают лечение, а еще 29% меняют схему лечения, добавляя или заменяя препараты [6].

В сходном британском исследовании 20,2% пациентов прекратили лечение в течение 6 месяцев после назначения терапии [7], а в крупном китайском исследовании в течение аналогичного периода времени после назначения АГТ только 3,9% пациентов изменили схему лечения (все варианты, включая полный отказ от терапии) [8].

Таким образом, изменение схемы лечения — это важный параметр приверженности к терапии, заслуживающий изучения различных категорий пациентов с АГ.

Целью исследования являлось изучение изменений схемы медикаментозной терапии пациентов с АГ, впервые обратившихся в специализированное кардиологическое учреждение, в течение 6 месяцев с момента обращения с определением факторов, ассоциированных с изменением схемы лечения.

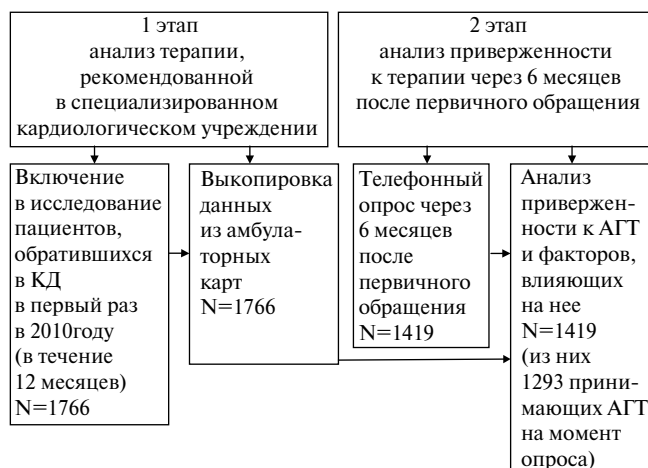


Рис. 1. Дизайн исследования.

Материал и методы

Исследование включало два этапа (рис. 1). **Первый этап** проводился на базе одного из окружных кардиологических диспансеров г. Москвы (КД). Из числа пациентов с АГ, впервые обратившихся в 2010г (с января по декабрь) к врачу-кардиологу КД была сформирована первичная выборка участников исследования. Пациенты могли ранее наблюдаться по поводу АГ в территориальных поликлиниках г. Москвы. На каждого пациента на основе данных амбулаторной карты заполнялась экспертная карта. Выкопировка данных из амбулаторных карт производилась в определенные дни недели (1-2 дня) в период с июля 2010г по апрель 2011г. В исследование включались все пациенты, впервые обратившиеся с АГ в КД, первичная медицинская документация которых была доступна в регистратуре данного лечебного учреждения. В экспертную карту вносили паспортные данные, клинический диагноз, сведения о факторах риска, длительности АГ и о ранее проводимой медикаментозной коррекции артериального давления (АД), результаты лабораторно-инструментальных обследований, а также информацию о рекомендованной кардиологом терапии АГ. Всего в исследование включено 1766 пациентов.

Второй этап проводился через 6 месяцев после первичного приема кардиолога КД методом телефонного опроса. Анкета содержала вопросы о проводимой терапии по коррекции АГ и эффективности АГТ. Общее число опрошенных составило 1419 человек (отклик 80,4% от первоначальной выборки).

Оценку изменений схемы лечения и соблюдения пациентами полученных рекомендаций кардиолога проводили двумя методами: анализировали ответы участников исследования на соответствующие вопросы при опросе через 6 месяцев и сравнивали врачебные назначения, указанные в амбулаторной карте со схемой лечения, которую респондент описывал в ходе телефонного опроса. Выделены следующие

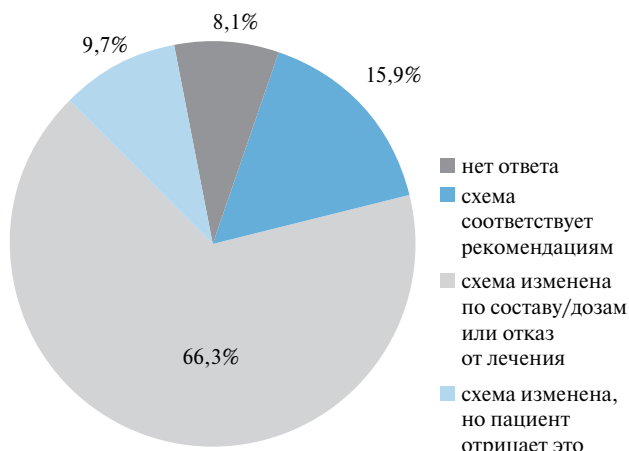


Рис. 2. Структура изменений схемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний (включая АГ), рекомендованной в КД в течение 6 месяцев после первичной консультации.

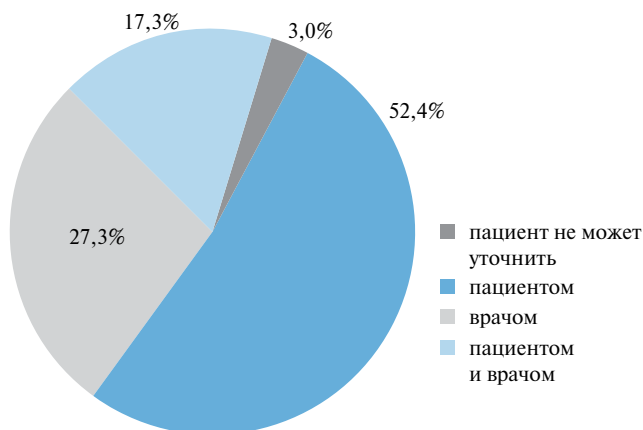


Рис. 3. Структура источников изменений схемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний (включая АГ), рекомендованной в КД.

группы пациентов: 1. с сохранением через 6 месяцев назначенной схемы лечения; 2. с измененной схемой лечения по составу/дозам (включая полный отказ от терапии); 3. с расхождением ответа пациента и записей в амбулаторной карте и тех, кто не смог сообщить необходимую информацию.

В анализ факторов, ассоциированных с вероятностью изменения схемы лечения включили: пол, возраст, регулярность самоконтроля АД, возможность получения препаратов в рамках дополнительного льготного обеспечения (ДЛО), наличие ишемической болезни сердца (ИБС), стаж АГ, наличие гипертонического(-их) криза(-ов) за последние 6 месяцев, количество препаратов в схеме лечения всех сердечно-сосудистых заболеваний (включая АГТ) на момент опроса, прием фиксированных комбинаций на момент опроса, переносимость сердечно-сосудистых препаратов (включая АГТ).

Статистическая обработка результатов выполнялась на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с использованием пакета прикладных

Таблица 1

Социально-демографическая и клиническая характеристика участников исследования

Параметры	Исходно n=1766	Через 6 месяцев n=1419
Мужчины	554 (31,4%)	435 (30,7%)
Женщины	1212 (68,6%)	984 (69,3%)
Средний возраст, лет	62,21±0,24	61,94±0,26
Средний стаж АГ, лет	11,56±0,26	11,63±0,27
Среднее исходное привычное АД: САД/ДАД, мм рт.ст.	133,31±0,38/ 82,15±0,22	132,89±0,42/ 82,04±0,24
Риск развития сердечно- сосудистых осложнений АГ, %	Высокий	484 (27,4%)
	Очень высокий	1178 (66,7%)
ИБС	911 (51,6%)	722 (50,9%)

программ статистического анализа SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). В частности, при анализе относительного риска для ассоциации различных факторов с изменением схемы лечения рассчитывали соответствующее отношение шансов (ОШ) с вычислением 95%-го доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая и клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Большинство участников исследования были женского пола (68,6%). Возраст пациентов варьировал от 30 до 90 лет, свыше 60% входили в возрастную группу 60 лет и старше. Средняя длительность АГ составила 11,56±0,26 лет. По результатам обследования установлено, что в абсолютном большинстве случаев у пациентов наблюдался высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений АГ. Пациенты КД характеризовались значительным количеством сопутствующих заболеваний, прежде всего — сердечно-сосудистых.

При оценке сердечно-сосудистой терапии через 6 месяцев после посещения КД установлено, что большинство пациентов изменили схему лечения в той или иной степени (66,3%) (рис. 2). Только 15,9% пациентов через 6 месяцев придерживались рекомендаций, полученных при первичной консультации в КД. Следует отметить, что около 10% опрошенных указали на соблюдение врачебных рекомендаций, полученных в КД, но при сопоставлении результатов опроса и записей амбулаторных карт этот факт не был подтвержден.

На рисунке 3 представлена структура источников изменений схемы лечения пациентами КД в течение 6 месяцев после первичной консультации.

Среди пациентов, указавших на изменение схемы сердечно-сосудистой терапии, более половины (52,4%) сообщили, что они сами произвели коррекцию лечения, около трети (27,3%) — что это сделал врач, а примерно 1/5 (17,3%) — что изменение было произведено частично самим пациентом, частично специалистами (рис. 3).

Таким образом, большая часть пациентов, самостоятельно меняет назначенную им схему лечения, что может быть связано с низкой степенью доверия врачам, даже кардиологам специализированных учреждений, и низким уровнем общего развития и образования, т.е. обывательским кругозором пациентов, которые не понимают целей лечения и важности соблюдения рекомендаций. Кроме того, это может быть косвенным признаком низкой преемственности в работе специализированных учреждений и первичного звена здравоохранения. Данное предположение подтверждают результаты тайваньского исследования, продемонстрировавшие то, что изменение клиники, где наблюдались пациенты, стало самым значимым фактором, ассоциированным с изменением АГТ [9]. Также высокая частота самостоятельной смены препаратов пациентами КД может свидетельствовать о недостаточных усилиях врачей в отношении повышения приверженности пациентов.

По данным опроса пациентов, лидирующей причиной изменения схемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний (включая АГТ) или полного отказа от терапии, рекомендованной в специализированном кардиологическом учреждении, оказалось недоверие к назначенной врачом схеме лечения (48,6% — рис. 4). Данный факт свидетельствует о наличии серьезной проблемы восприятия пациентами врачей и их рекомендаций — это преодолимый барьер, требующий системных усилий по повышению доверия пациентов к врачам, системе здравоохранения в целом и их медицинской грамотности. Отсутствие возможности получения необходимого(-ых) препарата(-ов) в рамках ДЛО явилось другим значимым фактором несоблюдения полученных от кардиолога рекомендаций по медикаментозной терапии (23,4%), но повлиять на данную причину на уровне взаимодействия “врач-пациент” не представляется возможным. Высокая стоимость препаратов оказалась препятствием для соблюдения врачебных назначений для 18,4% пациентов, что относительно немного, но в совокупности с отсутствием препаратов в ДЛО экономические причины определяют значимый вклад в отказ от рекомендованной схемы. Плохая переносимость терапии оказалась причиной изменения схемы лечения в 19,9% случаев, а низкая эффективность терапии — в 13,2%.

Таким образом, основными причинами отказа от рекомендованной кардиологом схемы лечения



Рис. 4. Причины изменения схемы лечения/отказа от терапии сердечно-сосудистых заболеваний (включая АГТ), рекомендованной в КД в течение 6 месяцев.

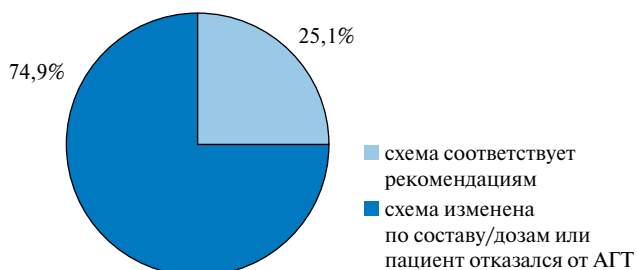


Рис. 5. Факт изменения схемы/отказа от АГТ, рекомендованной в КД по данным сопоставления назначений кардиолога и указанного пациентами на момент опроса лечения.

были низкая “продвинутость” пациентов в области медицины, отсутствие “союза врача и пациента”, а отсюда — и недоверие врачам, что является управляемыми факторами, и экономические причины, которые на уровне системы нашего здравоохранения малоуправляемы.

При сравнении указанной пациентами в ходе телефонного опроса текущей схеме АГТ и исходных назначений кардиолога выявлено, что только у ¼ респондентов схема не была изменена, в то время как у ¾ была выявлена ее коррекция по составу препаратов и/или дозам или отказ от АГТ вообще (рис. 5).

Частота изменений схемы лечения, рекомендованной врачом, варьирует в различных исследованиях, и, если в европейских странах это показатель достаточно высок (например, в Италии через полгода после назначения лечения кумулятивная частота прекращения и замены препаратов составляют 33% и 15%, соответственно [6]), то среди китайских пациентов с АГ изменение АГТ не превышает 5% в течение 6 месяцев [8]. Высокая частота изменений схемы лечения приводит не только к снижению эффективности терапии, но и к нерациональному использованию ограниченных ресурсов системы здравоохранения [10].

Таблица 2

**Ассоциация изменения схемы АГТ, рекомендованной в КД
и достижением целевого АД через 6 месяцев после первичной консультации кардиолога**

Факт изменения схемы АГТ	Средние привычные цифры систолического АД (по опросу)	Достижение целевого АД на момент опроса %
Схема АГТ не изменена	134,76±0,80	43,1
Схема АГТ изменена/Отказ от АГТ	140,45±0,52*	24,1*

Примечание: * — $p < 0,001$.

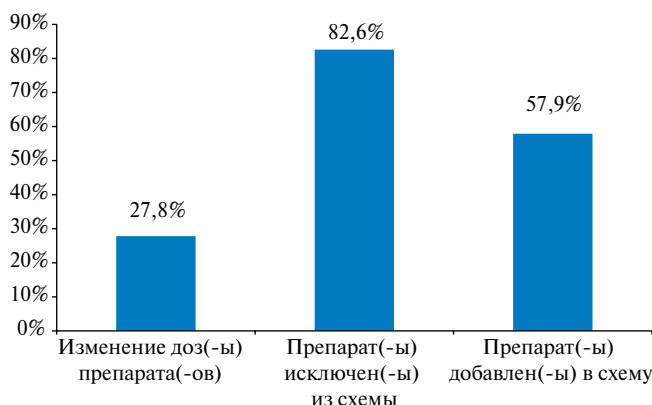


Рис. 6. Содержание изменения схемы лечения АГ, рекомендованной в КД в течение 6 месяцев после первичной консультации.

Детальный анализ произведенных изменений схемы АГТ показал, что чаще всего рекомендованный кардиологом препарат исключался из схемы лечения (82,6%), а 27,8% пациентов изменили дозу препарата (рис. 6).

Нами была проанализирована ассоциация изменения схемы лечения с эффективностью контроля АГ (табл. 2).

У пациентов, изменивших схему лечения или отказавшихся от АГТ, оказались достоверно более высокие цифры привычного систолического АД и более низкая частота достижения целевого АД по сравнению с теми, кто схему лечения не менял. Это может свидетельствовать о том, что несоблюдение рекомендаций и частые изменения схемы лечения могут ассоциироваться со снижением эффективности лечения АГ. Ассоциация приверженности к АГТ и эффективности контроля заболевания подтверждена в популяционном исследовании, проведенном в г. Минске [11], а также в клиническом исследовании при оценке показателей суточного мониторирования АД [12].

В таблице 3 представлены результаты анализа ассоциации различных факторов с вероятностью изменения схемы АГТ.

Ни один из анализируемых факторов, связанных с пациентом, не был ассоциирован с увеличением шансов изменения схемы лечения в течение 6 месяцев: ни пол, ни возраст, ни самоконтроль АД. В то же время в исследовании Degli Esposti E., отсутствие изменений терапии пациентов с АГ ассоциировалось

с возрастом (пропорционально увеличению лет жизни) и полом (сохранение терапии чаще у мужчин) [13], противоположные ассоциации с возрастом и гендерным фактором продемонстрированы в китайском исследовании [8].

Возможность использования ДЛО достоверно ассоциировалась с вероятностью изменения схемы лечения в течение 6 месяцев (ОШ 2,358, 95% ДИ от 1,832 до 3,034, $p < 0,001$). Наличие ДЛО способствует изменению схемы лечения за счет того, что пациенты вынуждены принимать те лекарственные средства, которые доступны на данный момент в конкретной аптеке.

Еще одним фактором, ассоциированным с изменением схемы рекомендованной АГТ, оказалось наличие ИБС (ОШ 1,971, 95% ДИ от 1,54 до 2,522, $p < 0,001$). У этих пациентов, как правило, сложная многокомпонентная схема лечения, что повышает вероятность отказа от отдельных препаратов, особенно если пациент не понимает цели их применения и того, какого эффекта следует от них ожидать. Ассоциация наличия коморбидных заболеваний с увеличением вероятности изменения схемы лечения показана в ранее проведенных исследованиях [8].

При длительном стаже АГ также наблюдалось увеличение шансов изменения схемы лечения в течение 6 месяцев (ОШ 1,466, 95% ДИ от 1,132 до 1,897, $p < 0,01$).

Наличие гипертонических кризов в течение 6 месяцев ассоциировано с увеличением шансов несоблюдения рекомендаций кардиолога по схеме лечения (ОШ 1,869, 95% ДИ от 1,425 до 2,45, $p < 0,001$). Возможно, нестабильное течение АГ приводит к необходимости коррекции терапии, а, может быть, изменение схемы лечения ассоциируется с увеличением риска гипертонических кризов.

Среди факторов, связанных с самой терапией, наиболее значимым оказалось количество принимаемых препаратов. Так, при применении трех и более препаратов шанс изменения схемы лечения существенно возрастал (ОШ 2,403, 95% ДИ от 1,858 до 3,109, $p < 0,001$). Это может быть обусловлено как более тяжелым течением заболевания и необходимостью менять схему лечения, так и большей вероятностью отказа пациента от одного и более препарата в схеме лечения при их большом количестве вследствие непонимания необходимости приема всех медикаментов.

Таблица 3

**Ассоциация социально-демографических, клинических факторов
и характеристик сердечно-сосудистой терапии с изменением схемы АГТ в течение 6 месяцев**

Показатели		Изменение схемы АГТ, %	ОШ	95%-ый ДИ	p
Факторы, связанные с пациентом					
Пол	Мужчины	75,6	1,057	0,814-1,373	нд
	Женщины	74,6	1,000		
Возраст	До 60 лет	72,3	1,000	0,982-1,597	нд
	60 лет и старше	76,6	1,252		
Регулярность контроля АД	Не измеряет АД/измеряет при ухудшении самочувствия	73,3	1,000	0,82-1,497	нд
	Периодически измеряет АД/регулярно измеряет АД	75,3	1,108		
Факторы, связанные с организацией системы здравоохранения					
Возможность использования ДЛО	Да	82,9	2,358	1,832-3,034	<0,001
	Нет	67,3	1,000		
Факторы, связанные с заболеванием					
Наличие ИБС	Есть	81,2	1,971	1,54-2,522	<0,001
	Нет	68,6	1,000		
Стаж АГ	До 5 лет (включит.)	68,9	1,000	1,132-1,897	<0,01
	Более 5 лет	76,5	1,466		
Наличие гипертонического(-их) криза(-ов) за последние 6 месяцев	Нет	70,3	1,000	1,425-2,45	<0,001
	Да	81,5	1,869		
Факторы, связанные с терапией					
Кол-во препаратов в схеме лечения всех сердечно-сосудистых заболеваний (включая АГТ) на момент опроса	1-2 препарата	61,8	1,000	1,858-3,109	<0,001
	3 препарата и более	79,6	2,403		
Прием фиксированных комбинаций на момент опроса	Нет	76,6	1,363	1,049-1,771	<0,05
	Да	70,5	1,000		
Переносимость лечения сердечно-сосудистыми препаратами (включая АГТ)	Плохо/удовлетворительно	77,0	1,328	0,984-1,793	нд
	Хорошо	71,6	1,000		

Отсутствие фиксированных комбинаций в схеме АГП ассоциировалось с увеличением вероятности изменения схемы лечения (ОШ 1,363, 95% ДИ от 1,049 до 1,771, $p < 0,05$). Ассоциация приема фиксированных комбинаций с приверженностью к рекомендованному лечению была продемонстрирована ранее [14].

Переносимость АГТ не ассоциировалась с вероятностью изменения схемы лечения.

Заключение

Анализ схемы АГТ пациентов специализированного кардиологического учреждения показал, что пациенты, впервые получившие консультацию кардиолога, в целом характеризуются низким уровнем соблюдения врачебных рекомендаций по схеме лечения, только 25,1% пациентов через 6 месяцев принимали то, что им назначил кардиолог. Причем более половины пациентов самостоятельно провели коррекцию схемы лечения без рекомендаций врача (например, поликлиники) и основной мотивацией

для принятия решения об изменении схемы лечения оказалось недоверие лечащему врачу. Таким образом, даже пациенты специализированного кардиологического учреждения с длительным стажем заболевания характеризуются низкой медицинской грамотностью и недоверием к назначениям врача, причем в данном случае специалиста-кардиолога.

Факторы, ассоциированные с вероятностью изменения рекомендованной схемы лечения можно условно разделить на неуправляемые и управляемые.

Неуправляемые факторы — такие, как наличие сопутствующих заболеваний, длительный стаж АГ изменить нельзя, но их наличие необходимо учитывать при работе с пациентом и уделять особое внимание повышению приверженности пациентов к рекомендованной схеме лечения [15].

К управляемым факторам можно отнести количество гипертонических кризов, количество препаратов в схеме лечения и наличие фиксированных комбинаций. Назначение фиксированных комбинаций с целью уменьшения количества препаратов и повы-

шения эффективности контроля АГ может способствовать повышению вероятности соблюдения рекомендованной схемы лечения в долгосрочном периоде.

Кроме того, в условиях, когда кардиолог зачастую является лишь консультантом, а пациент возвраща-

ется в первичное звено здравоохранения к терапевту, очень важна преемственность оказания медицинской помощи, в том числе в отношении повышения приверженности к назначаемой терапии. Частые изменения схемы лечения врачами также способствуют снижению доверия со стороны пациентов.

Литература

- Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, et al. Non-adherence to cardiovascular medications. *European Heart Journal* 2014; 35: 3267-76.
- Nelson MR, Reid CM, Ryan P, et al. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*. 2006; 185: 487-8.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2940-8.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005; 43(6): 521-30.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1): 67-74.
- Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008; 26(4): 819-24.
- Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, et al. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens*. 2006; 24(6): 1193-200.
- Wong MC, Tam WW, Cheung CS, et al. Initial antihypertensive prescription and switching: a 5 year cohort study from 250,851 patients. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53625.
- Chou CC, Lee MS, Ke CH, et al. Factors influencing the switch in the use of antihypertensive medications. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(1): 85-91.
- Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*. 2005; 23(11): 2093-100.
- Lihachev SA, Lushchik AV. Arterial hypertension and adherence to antihypertensive therapy according to population research. *Bulleten' medicinskih internet-konferencij* (ISSN 2224-6150) 2014; 4(2): 103. Russian (Лихачев С. А., Лушчик А. В. Артериальная гипертензия и приверженность антигипертензивной терапии по данным популяционного исследования. Бюллетень медицинских Интернет конференций (ISSN 2224 6150) 2014; Том 4, № 2:103).
- Olejnikov VJe, Eliseeva IV, Tomashevskaja JuA, et al. Efficiency of antihypertensive therapy at elderly patients and the analysis of adherence to treatment. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii* 2014; 10(4): 391-6. Russian (Олейников В. Э., Елисеева И. В., Томашевская Ю. А. и др. Эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов и анализ приверженности лечению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(4): 391-6).
- Degli Esposti E, Surani A, DiMartino M, et al. Long term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens*. 2002; 16: 439-44.
- Patel BV, Remigio-Baker RA, Thiebaud P, et al. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy. *BMC Family Practice*. 2008; 9: 61.
- Konobeeva EV, Shvarc JuG, Korsunova EN, et al. Possibilities of increase the conscious motivation of patients cardiac profile. Using standard visual recommendations. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 9, part 1: 58-61. Russian (Конобеева Е. В., Шварц Ю. Г., Корсунова Е. Н. и др. Возможности повышения осознанной мотивации пациентов кардиологического профиля. Использование стандартных наглядных рекомендаций. Фундаментальные исследования 2013; 9, часть 1: 58-61).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Чумакова Г.А.^{1,2}, Отт А.В.³, Веселовская Н.Г.^{1,3}, Гриценко О.В.^{1,2}, Шенкова Н.Н.⁴

Лептин является регуляторным белком семейства адипокинов, поддерживающим энергетический гомеостаз организма и препятствующий развитию ожирения. Нарушение передачи лептинового сигнала к гипоталамусу приводит к лептинорезистентности и ее грозным осложнениям. Понимание механизмов лептинорезистентности важно для разработки профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 107–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-107-110>

Ключевые слова: лептин, лептинорезистентность, рецепторы к лептину.

¹ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул; ²ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ⁴ЗАО санаторий "Россия", Белокуриха, Россия.

Чумакова Г.А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, Отт А.В. — врач диспансера, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Веселовская Н.Г. — д.м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, врач диспансера, Гри-

ценко О.В. — к.м.н., врач диспансера, н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Шенкова Н.Н. — врач санатория, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): g.a.chumakova@mail.ru

AgRP — агутисвязанный протеин, BDNF — анорексигенные (аппетит-подавляющие) нейротропные факторы, ARC — аркуатные ядра, BBS — белки, участвующие в формировании синдрома Барде-Бидля, PMV — вентральные пресоматодные ядра гипоталамуса, VMH — вентромедиальные гипоталамические ядра, ERK — внеклеточный киназный путь, DMH — дорсомедиальные гипоталамические ядра, ЖТ — жировая ткань, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, LEPR — лептиновый рецептор, MC3R — меланокортиновые рецепторы 3 типа, MC4R — меланокортиновые рецепторы 4 типа, NPY — нейропептид Y, MEPO — медиальные преоптические ядра, POMC — проопиомеланокортин, СД — сахарный диабет, STAT 3,5 — белки сигнальной трансдукции и активации транскрипции, SOCS3 — супрессор цитокинового сигнала, Tyr — тирозин, TrkB — тропомиозин-рецепторная киназа, JAK2 — цитоплазматическая тирозин-киназа 2.

Рукопись получена 20.01.2015

Рецензия получена 22.01.2015

Принята к публикации 29.01.2015

PATHOGENETIC MECHANISMS OF LEPTIN RESISTANCE

Chumakova G. A.^{1,2}, Ott A. V.³, Veselovskaya N. G.^{1,3}, Gritsenko O. V.^{1,2}, Shenkova N. N.⁴

Leptin is a regulatory protein from adipokines family, that maintain energy homeostasis of the body and deter obesity development. Impaired transfer of leptin signals to hypothalamus leads to leptin resistance and its adverse complications. Understanding of leptin resistance mechanisms is pivotal for the development of preventive and treatment procedures aiming to decrease the risk of atherosclerosis, diabetes mellitus and arterial hypertension.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 107–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-107-110>

Key words: leptin, leptin resistance, leptin receptors.

¹SBEI HPE Altai State Medical University of HM, Barnaul; ²FSBI SRI of Complex Cardiovascular Problems of SD RAMS, Kemerovo; ³RSBHI Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul; ⁴CJSC "Russia" Sanatorium, Belokurikha, Russia.

В настоящее время ожирение — патологическое увеличение массы тела за счет избыточного накопления жировой ткани, распространяется все шире. Особенно актуальной эта проблема становится для развитых стран [1]. По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют до 30% жителей планеты. В 2008г более 1,4 миллиардов взрослых по всему миру имели избыточную массу тела (ИМТ ≥ 25), и практически 500 миллионов взрослых имели ожирение [2], что позволяет считать данное заболевание новой "неинфекционной эпидемией" XXI века [1]. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% — ожирение [3].

Ожирение, как известно, является фактором риска развития гипертонической болезни, сахарного диабета, атеросклероза, что впоследствии

может привести к развитию инфаркта миокарда и инсульта — главных причин инвалидизации и смерти трудоспособного населения. Понимание механизмов, приводящих к развитию ожирения, может помочь в разработке медицинских препаратов для его лечения.

Регуляция аппетита и насыщения, потребления и расходования энергии обеспечивается сложной нейрогуморальной системой с каскадным действием и обратными связями. Данные механизмы можно разделить на кратковременные и долговременные. К кратковременному механизму относятся концентрация в плазме глюкозы и аминокислот, холецистокинин, а также сигналы насыщения, идущие из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени через афферентные волокна блуждающего нерва в ствол головного мозга. Долговременный механизм включает в себя нейрональные системы (гипоталамус)

с вовлечением различных нейротрансмиттеров и обеспечивает регуляцию пищевого поведения и контроль массы тела в течение длительного времени, вплоть до месяцев. Можно предположить что в долговременных механизмах регуляции пищевого поведения участвует гормон лептин [1].

Белая жировая ткань синтезирует различные гуморальные факторы, совместно называемые адипокинами, которые регулируют пищевой обмен. Один из адипокинов — лептин, передает информацию о запасе энергии от жировой ткани к мозгу. Головной мозг, в большей степени гипоталамус, воспринимает и преобразует переданный сигнал, поддерживая энергетический гомеостаз и нормальную массу тела путем регуляции пищевого потребления и расхода энергии [4] (рис. 1а).

Синтез лептина кодируется *ob* геном, который впервые был выделен Friedman и его коллегами в 1994г [4]. В нескольких исследованиях доказано, что лечение лептином приводит к регрессу метаболического синдрома у пациентов с недостатком лептина. Тем не менее, у людей с ожирением уровень лептина гораздо выше, чем у имеющих нормальный вес. Причиной данного парадокса является лептинорезистентность. Изучению лептинорезистентности в настоящее время уделяется большое внимание, так как выявление механизмов лептинорезистентности может помочь в лечении ожирения.

В настоящее время известно, что к лептинорезистентности приводит нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер к лептиновым рецепторам, нарушение передачи сигнала от лептина к его рецептору, а также нарушение лептиновой регуляции в гипоталамусе.

Лептин проявляет свою биологическую активность, связываясь с длинной изоформой рецептора к лептину, расположенного, в основном, в головном мозге [5, 6]. Также известно, что, кроме головного мозга, рецепторы к лептину расположены в периферических тканях, их роль в настоящее время активно изучается. Ген, отвечающий за синтез лептиновых рецепторов, продуцирует 6 его изоформ: LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRE, LEPRf. Все изоформы имеют одинаковый N-терминальный внеклеточный белок, который связывается с лептином [7]. Друг от друга изоформы отличаются C — терминальным внутриклеточным белком и делятся на 3 категории: короткие изоформы (LEPRa, LEPRc, LEPRd, and LEPRf), длинная (LEPRb) и секреторная форма (LEPRE) [8]. В результате исследований установлено, что LEPRb — единственный рецептор, состоящий из 300 аминокислотных остатков и передающий сигнал от лептина к гипоталамусу. Функция коротких форм лептиновых рецепторов пока недостаточно изучена, есть предположения, что короткие формы участвуют в транспорте лептина.

LEPRb является нейроном первого порядка и участвует в передаче сигнала от лептина к гипоталамусу. Сам рецептор не обладает энзиматической активностью, но, связываясь с цитоплазматической тирозинкиназой (янус-киназой 2, JAK2), приобретает активность [9]. Лептин активирует JAK2, которая подвергается аутофосфолированию на множество тирозиновых остатков [10]. JAK2 также фосфолирует лептиновый рецептор на 3 тирозиновых остатка: Tyr 985, Tyr 1077, and Tyr 1138 [14]. Фосфо-Tyr 985, -Tyr 1077 и -Tyr 1138 играют роль связующего звена для сигнальных молекул, содержащих SH2- домен, и связывают эти молекулы с комплексом LEPRb-JAK2, впоследствии JAK2 фосфолирует сигнальные белки, что дает возможность передачи сигнала от лептина к нейронам второго порядка, расположенным в ядрах гипоталамуса [4].

Лептин, воздействуя на LEPRb, приводит к активации нескольких путей передачи сигнала. Одним из основных путей передачи сигнала от лептина к лептиновым рецепторам является JAK2/STAT3 сигнальный путь. В ответ на лептин, JAK2 фосфорилирует LEPRb на Tyr 1138 и фосфо-Tyr 1138, который присоединяет SH2- домен сигнальной трансдукции и активации транскрипции 3 (STAT3) [4]. STAT3 впоследствии фосфорилируется LEPRb-связанной JAK2, что приводит к димеризации и ядерной транслокации [4]. В ядре STAT3 димеры действуют как факторы транскрипции, регулируя экспрессию STAT3 пусковых генов, включая супрессор цитокинового сигнала 3 (SOCS3) [11]. Передача сигнала от лептина по JAK2/STAT3 пути препятствует развитию ожирения (рис. 1б).

JAK2/STAT5 — еще один путь передачи сигнала от лептина к гипоталамусу. Лептин активирует STAT5 путем фосфорилирования -Tyr 1077, который связывает SH2 домен STAT5 молекулы. Под действием JAK2 происходит фосфорилирование и активация STAT5 [12, 13]. Отсутствие STAT5 молекулы в ЦНС приводит к гиперфагии и ожирению, в то время как активация STAT5 в нейронах гипоталамуса подавляет чувство голода у мышей [14]. Таким образом, JAK2/STAT5 путь также препятствует формированию ожирения.

Фосфорилированный Tyr 985 связывает SH2 домен протеин-тирозин-фосфатазы 2 (SHP2) [15]. SHP2 активируется лептином и запускает внеклеточный киназный путь (ERK). Повреждение SHP2 гена приводит к развитию раннего ожирения у мышей [15]. В итоге, SHP2 путь, активированный лептином, также защищает от ожирения.

После лептиновых рецепторов информация от лептина поступает непосредственно к ядрам гипоталамуса. Нейроны, подвергающиеся воздействию лептина, расположены в различных участках гипоталамуса: аркуатных ядрах (ARC), вентральных

пресосцевидных ядрах (PMV), медиальных преоптических ядрах (МЕРО), дорсомедиальных (DMH), вентромедиальных (VMH), паравентрикулярных, латеральных гипоталамических ядрах [5, 6]. В настоящее время хорошо изучены лептиновые рецепторы, расположенные на нейронах аркуатных ядер [5]. В аркуатной зоне гипоталамуса расположены, как минимум, 2 типа нейронов. Первый тип нейронов отвечает за синтез проопиомеланокортина (ПОМК), 2 тип — за синтез агутисвязанного протеина. Данные нейроны имеют LEPRb рецепторы [7]. ПОМК — нейроны стимулируют синтез анорексигенных (аппетит-подавляющих) нейропептидов [7]. Лептин через рецепторы LEPRb стимулирует синтез ПОМК. Проопиомеланокортин (ПОМК) способствует синтезу α -меланоцитостимулирующего гормона, который уменьшает вес путем связывания и активации рецепторов меланокортина — 3 (MC3R) и меланокортина — 4 (MC4R) [4]. Известно, что изменение структуры рецептора MC4R и недостаточное количество рецепторов MC3R у мышей приводит к лептинорезистентности и ожирению. В результате исследований было установлено, что лептин, воздействуя на систему меланокортина, приводит к снижению массы тела [4]. Второй тип нейронов аркуатной зоны отвечает за синтез агутисвязанного протеина (AgRP) и нейропептида Y (NPY), которые вызывают стимуляцию аппетита. Повреждение нейронов, отвечающих за синтез агутисвязанного протеина, подавляет чувство голода у мышей [8]. Было доказано, что лептин ингибирует синтез нейропептида Y и агутисвязанного протеина [8]. Таким образом, лептин, воздействуя на аркуатную зону гипоталамуса через LEPRb рецепторы, стимулирует синтез ПОМК и подавляет синтез нейропептида Y (NPY) и агутисвязанного пептида, что способствует формированию насыщения и препятствует развитию ожирения.

Итак, причин развития лептинорезистентности несколько.

Первой причиной лептинорезистентности является нарушение транспорта лептина к головному мозгу. Лептин отделяется от LEPRb рецептора гематоэнцефалическим барьером. Транспорт лептина к LEPRb осуществляется с помощью двух коротких изоформ лептиновых рецепторов: LEPRa и LEPRb [16]. В результате научных исследований было установлено, что у мышей и людей с нарушением лептинового транспорта развивается лептинорезистентность. Также доказано, что диета с высоким содержанием жира уменьшает воздействие лептина на гипоталамус.

Второй причиной лептинорезистентности является нарушение передачи сигнала от лептина к лептиновым рецепторам. Нарушение передачи сигнала может быть следствием уменьшения количества

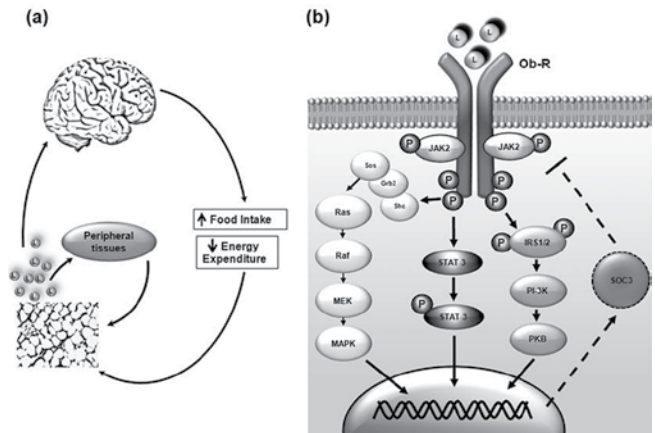


Рис. 1. а) Лептин синтезируется периферической тканью (в основном белой жировой тканью) в ответ на сигнал гипоталамуса об истощении энергетических запасов и активацию центра голода; **б)** Взаимодействие лептина с Ob — рецептором приводит к активации нескольких путей передачи лептинового сигнала, основным из которых является JAK2/STAT3 сигнальный путь (объяснение в тексте). SOCS3 ингибирует JAK2 — киназу, путем связывания с ней, блокирует передачу лептинового сигнала [6].

рецепторов на поверхности клеток, повышения активности сигнальных молекул, вызывающих чувство голода, снижения активности сигнальных молекул, ответственных за насыщение [16].

Известно, что большинство лептиновых рецепторов расположены в аппарате Гольджи внутри клетки и в эндосомах. Функция этих рецепторов до настоящего времени неизвестна [16]. Небольшое количество рецепторов локализовано на плазматической мембране. Транспорт LEPRb рецепторов осуществляется благодаря белкам, участвующим в формировании синдрома Барде-Бидля (BBS) [17]. Недостаток BBS белков приводит к уменьшению транспорта лептиновых рецепторов на поверхность мембраны и передачи сигнала, что способствует формированию лептинорезистентности и приводит к ожирению [29].

Передача лептинового сигнала нарушается при воздействии некоторых внутриклеточных белков, главным из которых является SOCS3. SOCS3 ингибирует JAK2 киназу, путем связывания с ней [4]. SOCS3 связывается с фосфо-Тир 985 по выше-описанному механизму, что приводит к нарушению передачи сигнала от лептина к лептиновому рецептору (рис. 1b). Повреждение SOCS3 препятствует развитию ожирения [4]. Также в настоящее время установлено, что у мышей, к которым применяли высокожировую диету, был повышен уровень SOCS3, что приводило к лептинорезистентности. Еще один белок, препятствующий передаче сигнала от рецептора к лептину — RTP1B, относящийся к классу нерецепторных тирозин-фосфатаз, приводящий к дефосфорилированию и ингибированию JAK2, что нарушает транспорт лептина к гипоталамусу [18]. Нарушение син-

теза PTP1B белка приводит к подавлению аппетита и увеличению расхода энергии [18].

Одним из активно изучаемых белков, способствующих передаче сигнала от лептина к гипоталамусу, является SH2B1 белок, состоящий из SH2 домена и PH — домена, содержащего адапторный протеин, связывающийся с JAK2 [19]. Нарушение синтеза SH2B1 белка приводит к лептинорезистентности, гиперфагии и морбидному ожирению [19]. В одном из исследований было доказано, что SH2B1 защищает мышей от ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жира [19].

Еще одной причиной лептинорезистентности является нарушение синтеза нейротрансмиттеров и нейромедиаторов в ответ на действие лептина. Установлено, что система меланокортина регулирует гомеостаз в гипоталамусе [4]. Повреждение рецептора MC4R к меланокортину приводит к морбидному ожирению у людей и мышей [4]. Также установлено, что лептин стимулирует синтез анорексигенных (аппетит-подавляющих) нейротропных факторов (BDNF), вырабатываемых в головном мозге [20]. Лептин стимулирует синтез BDNF факторов в вентромедиальных ядрах гипоталамуса через воздействие на MC4R рецепторы [20]. Подавление передачи сигнала от BDNF факторов к рецептору TrkB (тропоми-

озин-рецепторной киназе) приводит к лептинорезистентности, гиперфагии и ожирению у мышей и людей, тогда как активация BDNF/TrkB пути приводит к снижению веса у мышей [20].

В настоящее время большой интерес вызывают генетические механизмы, приводящие к лептинорезистентности. Так, в своем исследовании Raquel de Oliveira et al. выявили, что полиморфизм Arg223Arg (GG генотип) в гене рецептора к лептину ассоциировался с высоким риском ожирения, когда как генотип Arg109Arg (GG генотип) уменьшал риск ожирения у бразильян [21]. Furusawa et al. пишут о том, что полиморфизм G-2548A промотора гена лептина у населения Тихоокеанского побережья взаимосвязан с риском развития ожирения. Полиморфизм Q223R рецептора лептина также является предрасполагающим фактором к развитию ожирения у данной группы населения [22]. Murugesan et al. выявили, что у индийской популяции полиморфизм Q223R гена рецептора к лептину связан с ожирением и развитием СД 2 типа [23].

Итак, формирование лептинорезистентности — сложный процесс, приводящий к развитию ожирения и его грозным осложнениям. Знание механизмов лептинорезистентности может помочь в разработке эффективных методов профилактики и лечения ожирения.

Литература

1. Pankrushina AN, Tolstych KY. Leptin: new perspectives and approaches to correction of obesity. Messenger of the Tver State University. The series of biology and ecology 2008; 10: 91-7. Russian (Панкрушина А. Н., Толстых К. Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения. Вестник ТвГУ. Серия "Биология и экология" 2008, 10: 91-7).
2. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011; 377(9765):557-67.
3. Demidova Tyu. Obesity and insulin resistance. Difficult patient 2006; 7: 87-93. Russian (Демидова Т. Ю. Ожирение и инсулинорезистентность. Трудный пациент 2006; 7: 87-93).
4. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. Front Med 2013 June; 7(2):207-22.
5. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. J Clin Invest 2011; 121(6):2087-93.
6. Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, et al. Leptin targets in the mouse brain. J Comp Neurol 2009; 514(5):518-32.
7. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297(6): E1247-59.
8. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. Annu Rev Physiol 2008; 70:537-56.
9. Wang B, Chandrasekera PC, Pippin JJ. Leptin- and Leptin Receptor-Deficient Rodent Models: Relevance for Human Type 2 Diabetes. Current Diabetes Reviews 2014; 10: 131-45.
10. Wada N, Hirako S, Takenoya F, et al. Leptin and its receptors. J Chem Neuroanat 2014; 61-62:191-9.
11. Xu AW, Ste-Marie L, Kaelin CB, Barsh GS. Inactivation of signal transducer and activator of transcription 3 in proopiomelanocortin (Pomc) neurons causes decreased pomc expression, mild obesity, and defects in compensatory refeeding. Endocrinology 2007; 148(1):72-80.
12. Gong Y, Ishida-Takahashi R, Villanueva EC, et al. The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. J Biol Chem 2007; 282(42): 31019-27.
13. Mutze J, Roth J, Gerstberger R, Hubschle T. Nuclear translocation of the transcription factor STAT5 in the rat brain after systemic leptin administration. Neurosci Lett 2007; 417(3):286-91.
14. Lee JY, Muenzberg H, Gavrilova O, et al. Loss of cytokine-STAT5 signaling in the CNS and pituitary gland alters energy balance and leads to obesity. PLoS One 2008; 3(2):e1639.
15. Myers MG Jr, Munzberg H, Leininger GM, Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC. Cell Metab 2009; 9(2):117-23.
16. Coppari R, Bjorbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(9): 692-708.
17. Seo S, Guo DF, Bugge K, et al. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. Hum Mol Genet 2009; 18(7):1323-31.
18. Tsou RC, Zimmer DJ, De Jonghe BC, Bence KK. Deficiency of PTP1B in Leptin Receptor — Expressing Neurons Leads to Decreased Body Weight and Adiposity in Mice. Endocrinology 2012; 153(9):4227-37.
19. Ren D, Zhou Y, Morris D et al. Neuronal SH2B1 is essential for controlling energy and glucose homeostasis. J Clin Invest 2007; 117(2):397-406.
20. Liao GY, An JJ, Gharami K, et al. Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin. Nat Med 2012; 18(4):564-71.
21. de Oliveira R, Cerda A, Dalla F, et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. Arq Bras Endocrinol Metab 2013; 57(9):677-84.
22. Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. Human Genetics 2010; 127(3):287-94.
23. Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, Subramanian S. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. Indian J Hum Genet 2010; 16(2): 72-7.

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: АКЦЕНТ НА КАЧЕСТВО И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Дружилов М. А.¹, Дружилова О. Ю.¹, Бетелева Ю. Е.¹, Кузнецова Т. Ю.²

Ожирение является одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска. Исторически сложившееся представление о взаимосвязи ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями в последние годы претерпевает изменения с учетом появляющихся результатов новых эпидемиологических и проспективных исследований.

Имеющиеся в настоящее время неоспоримые доказательства являются основой критики определения и классификации ожирения, базирующейся на индексе массы тела, и заставляют обращать внимание на характер распределения жировой ткани, выраженность висцеральной жировой ткани и её функциональные характеристики. Методом, способным обеспечить, вероятно, лучшее прогнозирование кардиометаболического риска при ожирении, является использование прямых методов оценки висцеральной жировой ткани.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 111–117
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-111-117>

Ключевые слова: висцеральное ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, эпикардиальная жировая ткань.

¹Медико-санитарная часть УФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.* — начальник терапевтического отделения стационара, Дружилова О. Ю. — врач-статистик, Бетелева Ю. Е. — врач ультразвуковой диагностики стационара, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 drmark1982@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ЭВЖД — эктопические висцеральные жировые депо, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 02.02.2015
 Рецензия получена 04.02.2015
 Принята к публикации 11.02.2015

OBESITY AS CARDIOVASCULAR RISK FACTOR: ACCENT ON QUALITY AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF ADIPOSE TISSUE

Druzhilov M. A.¹, Druzhilova O. Yu.¹, Beteleva Yu. E.¹, Kuznetsova T. Yu.²

Obesity is one of the main cardiovascular risk factors. Recently there are significant shifts in conceptual relationships of obesity and cardiovascular diseases as there are new results of epidemiologic and prospective studies.

Currently there is strict evidence for criticism of obesity definition and classification basing on body mass index that makes necessary to pay attention to the localization of adipose tissue, amount of visceral fat and its functional characteristics. Method that possibly can improve prognostic assessment of the risk in obesity is the usage of direct methods for visceral fat tissue evaluation.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 111–117
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-111-117>

Key words: visceral fat, metabolic syndrome, cardiovascular risk, epicardial adipose tissue.

¹Medical Department of GFSS in Karelia Republic, Petrozavodsk; ²FSBEI HPE Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

В большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности населения, а ожирение, получившее в XXI веке статус неинфекционной пандемии, и связанные с ним метаболические нарушения становятся одним из основных факторов риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии [1]. За период с 1980г по 2008г количество тучных лиц на планете удвоилось, составив более чем 1,4 миллиарда человек [2].

Ожирение всегда рассматривалось как фактор неблагоприятного прогноза. Избыточное накопление жировой ткани ведет к инсулинорезистентности и метаболическим нарушениям, в том числе, различным вариантам дислипидемии и патологии углеводного обмена, развитию эндотелиальной дисфункции

и артериальной гипертензии (АГ), изменениям в равновесии про- и противовоспалительного, про- и антиатерогенного, про- и антитромботического статуса [3].

Метаанализ данных крупных эпидемиологических исследований показал наличие U-образной или J-образной кривой ассоциации индекса массы тела (ИМТ) и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4].

С другой стороны, в исследованиях последнего десятилетия была описана обратная взаимосвязь ИМТ и клинических сердечно-сосудистых исходов, названная “обратной эпидемиологией” или “парадоксами” ожирения, которые предполагают лучшую выживаемость и меньшую частоту кардиоваскулярных событий у лиц с хроническими заболеваниями,

имеющих более высокий ИМТ [5], Продemonстрировано наличие “метаболически здорового” ожирения, которое не сопровождается дислипидемией, инсулинорезистентностью, АГ и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [6].

Все это подчеркивает необходимость проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований с целью изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе ассоциации ожирения и ССЗ. Имеющиеся в настоящее время неоспоримые доказательства являются основой критики определения и классификации ожирения, основанной на ИМТ, и заставляют обращать внимание на характер распределения жировой ткани, выраженность висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и её функциональные характеристики.

Данная статья посвящена анализу проблемных вопросов, связанных со стратификацией сердечно-сосудистого риска (ССР) при ожирении.

От оценки общего количества жировой ткани к оценке характера ее распределения. Измерение роста-веса отношения стало первоначальным этапом клинической оценки наличия избыточного веса, а в 1997 году Всемирная организация здравоохранения дала определение ожирению на основании ИМТ, равного или превышающего 30 кг/м^2 [7]. И хотя ИМТ продолжает оставаться самым часто используемым инструментом при оценке ожирения, имеющиеся результаты исследований и метаанализов продемонстрировали его низкую чувствительность при оценке выраженности содержания жировой ткани и прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений [8]. Так, в исследовании A. Kennedy et al. выявлен широкий разброс процентного содержания жировой ткани, определяемого с помощью рентгеновской абсорбциометрии, у лиц с нормальным ИМТ, составивший среди мужчин от 5,6% до 31,2% и среди женщин — от 4,6% до 51,1% [9].

Было показано, что процентное содержание жировой ткани, измеренное с помощью различных методов, более тесно, по сравнению с ИМТ, ассоциировано с маркерами метаболических нарушений, параметрами кардиоваскулярного ремоделирования и показателями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, на основании чего был предложен термин “ожирение при нормальном весе” [10]. Разновидностью “ожирения при нормальном весе” являются так называемые “метаболически тучные” лица с ИМТ менее 30 кг/м^2 и метаболически аномальным фенотипом, включающим наличие АГ, нарушений углеводного и липидного обмена, маркеров инсулинорезистентности и воспалительного статуса [11].

Данная концепция может служить частичным объяснением “обратной эпидемиологии” ожирения, поскольку именно избыток жировой ткани ассоциируется с метаболическими нарушениями и ССЗ [8].

Другое объяснение “парадоксам” ожирения возникает при анализе характера распределения жировой ткани.

Данные, полученные в ходе многочисленных популяционных исследований, позволили предположить, что маркеры абдоминального жира (окружность талии (ОТ), отношение ОТ к окружности бедер (ОБ)) при любой величине ИМТ являются важным фактором риска сахарного диабета 2 типа и кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, независимым от традиционных факторов риска, а переопределение ожирения на основании использования пороговых величин данных показателей повышает его прогностическую роль в отношении ССЗ [12, 13]. L. DeKoning с соавт. предложили включить данные индексы в систему оценки ССР на основании выполненного метаанализа, продемонстрировавшего рост риска развития ССЗ на 2% и 5% при увеличении показателей ОТ и ОТ/ОБ на 1 см и 0,01, соответственно [14].

В 1998г Всемирная организация здравоохранения предложила ее в качестве критерия наличия абдоминального ожирения (АО) с пороговой величиной показателя, равной 102 см для мужчин и 88 см для женщин [7]. В 2005г Международной Федерацией Диабета для европейцев пороговые величины ОТ пересмотрены в сторону ужесточения (94 см для мужчин и 80 см для женщин), а в 2009г были предложены соответствующие отрезные точки показателя в качестве индикатора АО для разных популяций и этнических групп [15].

Однако, использование пороговых значений ОТ с учетом дополнительных клинических характеристик (возраста, ИМТ), вероятно, окажется наиболее предпочтительным для оценки кардиометаболического риска [16]. В частности, анализ данных, полученных в ходе исследований NHANES III и The Canadian Heart Health Surveys, показал, что пороговые значения ОТ, рассчитанные для каждого диапазона значений ИМТ, будут более лучшим индикатором ССР [17]. Так, для лиц с ИМТ $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ и $\geq 35,0 \text{ кг/м}^2$ оптимальными пороговыми значениями ОТ явились 87 см, 98 см, 109 см и 124 см для мужчин и 79 см, 92 см, 103 см и 115 см для женщин, соответственно.

Данные факты позволили измерению ОТ стать эффективным клиническим инструментом для верификации “метаболически тучных” пациентов с нормальным весом и лиц с “метаболически здоровым” ожирением, а оценке распределения жировой ткани еще одним аргументом против “парадоксов” ожирения [18].

От косвенных к прямым методам оценки висцеральной жировой ткани. С точки зрения патофизиологии качество жировой ткани, под которым понимается ее способность поддерживать гомеостаз жирового

обмена, гораздо более важный фактор, чем ее количество [19].

Подкожно-жировая клетчатка (ПЖК) и ВЖТ имеют различные структурные и функциональные характеристики. Клеточный состав висцерального жира представлен, кроме адипоцитов, стромальным сосудистым комплексом, включающим преадипоциты, фибробласты, эндотелиальные, гладкомышечные клетки и макрофаги-резиденты [20]. Адипоциты ВЖТ секретируют широкий спектр адипокинов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, процессах воспаления, тромбообразования и атерогенеза, регуляции артериального давления и функции различных органов и тканей [19].

Развивающиеся при висцеральном ожирении (ВО) процессы ремоделирования ВЖТ, включающие гипертрофию адипоцитов, активацию медленно прогрессирующего воспаления, нарушение ангиогенеза, избыточное накопление коллагена и фиброз, делают ее дисфункциональной, что характеризуется сдвигом равновесия в сторону продукции большего количества провоспалительных и атерогенных цитокинов [20].

Дисфункциональная ВЖТ ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом (МС), а ее адипокины рассматриваются в качестве одного из основных факторов, приводящих к кардиоваскулярному ремоделированию и развитию ожирением-обусловленных ССЗ [19]. ВЖТ, представленная абдоминальным и эктопическим висцеральным жировым депо (ЭВЖД), сегодня многими авторами предполагается в качестве самостоятельного фактора ССР независимо от выраженности ожирения в целом, в связи с чем все большее число исследований фокусируется на проблеме ВО и локальных висцеральных жировых депо [21].

Механизмы, объясняющие ассоциацию ВО с кардиометаболическим риском, вовлекают множество патофизиологических звеньев [22]. Это и увеличение скорости липолиза в адипоцитах абдоминальной ВЖТ как следствие ее инсулинорезистентности, что сопровождается повышенной концентрацией свободных жирных кислот в системе воротной вены, приводящей к нарушению метаболических процессов в печени, в том числе, гиперинсулинемии, глюконеогенезу, гипертриглицеридемии. Во-вторых, ВЖТ, секретирующая большой спектр адипокинов, обуславливает наличие провоспалительного, протромботического и проатерогенного статуса. Наконец, избыточное развитие ЭВЖД, в качестве одной из причин которого J. Després et al. назвали ограниченную способность ПЖК накапливать триглицериды посредством гиперплазии адипоцитов [22].

В гипертрофированных адипоцитах нарушаются процессы захвата и высвобождения свободных жирных кислот, которые начинают откладываться в виде триглицеридов в периферических тканях и эктопи-

ческих висцеральных жировых депо, приводя к феномену “липотоксичности” и органной дисфункции [23].

Результаты исследований, в которых оценка жировой ткани выполнялась с помощью визуализирующих методов (МСКТ, магнитно-резонансная томография (МРТ)), доказали, что избыточное количество именно ВЖТ в большей степени ассоциировано с кардиометаболическими нарушениями и не зависит от выраженности ПЖК и общего количества жировой ткани [24].

А поскольку величина ОТ характеризует не только количество висцерального жира, но и толщину ПЖК поясничной области, передней брюшной стенки, жира забрюшинного пространства, роль данного косвенного показателя может быть переоценена, что приводит к гипердиагностике ВО и связанного с ними высокого ССР, а также ограничена вследствие повышенного содержания ВЖТ у пациентов с нормальной величиной ОТ [25]. Кроме того, отсутствует стандартизованный подход к измерению ОТ, которая в свою очередь существенно зависит от положения пациента при измерении, приема пищи, акта дыхания и конституциональных особенностей [25].

Это нашло отражение в результатах отдельных поперечных и проспективных исследований, в которых не было отмечено достоверных различий уровней основных метаболических факторов риска, адипокинов и маркеров нейрогуморальной активности ВЖТ, частоты выявления органных поражений и критериев высокого ССР в зависимости от наличия пороговых величин ОТ [25, 26].

В свою очередь, исследования с использованием современных визуализирующих методов позволили сделать вывод, что прямая оценка ВЖТ является лучшим, по сравнению с показателем ОТ, предиктором нарушенной кардиоваскулярной морфологии и высокого ССР, а низкая специфичность используемых косвенных показателей при оценке выраженности ВЖТ может быть еще одним объяснением существующих “парадоксов” ожирения [24].

Эктопические висцеральные жировые депо: от метода диагностики висцерального ожирения к независимому кардиоваскулярному риск-фактору. С развитием визуализирующих технологий было показано, что эктопический висцеральный жир может аккумулироваться в мышцах, сердце, печени и поджелудочной железе, приводя к органной дисфункции, а посредством секреции провоспалительных, протромботических и атерогенных адипоцитокинов — к развитию и прогрессированию ССЗ [27].

K. Britton et al. выделили ЭВЖД с преимущественно системными (жир печени и поджелудочной железы, интрацеллюлярный жир миоцитов) и локальными (периваскулярное, эпикардальное, ренальное ЭВЖД) эффектами [28]. Однако данное

деление является весьма условным, поскольку локальные эффекты ЭВЖД, как правило, сопровождаются системным влиянием на процессы кардиоваскулярного ремоделирования, вследствие чего была высказана гипотеза, что не ожирение как таковое в целом, а аккумулированный эктопический висцеральный жир является причиной увеличения ССР при ВО [29].

В последнее десятилетие интерес ученых был направлен на изучение возможности применения ультразвукового метода оценки ВЖТ, в том числе, ЭВЖД. Так, в 2003 году был описан метод изучения висцерального жира, который заключался в определении линейной толщины эпикардального жира (ТЭЖ) с помощью трансторакальной эхокардиографии [30].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является депо висцерального жира вокруг сердца, располагается между миокардом и висцеральным перикардом, имеет мезодермальное происхождение и кровоснабжается ветвями коронарных артерий [21, 30, 31]. Детерминантами величин показателей количественной оценки ЭЖТ вне зависимости от других предикторов выраженности эпикардального ожирения являются возраст [32] и этническая принадлежность [33].

ЭЖТ отводится двойная роль в отношении ее влияния на сердечно-сосудистую систему. В физиологических условиях она характеризуется биохимическими, механическими и терморегуляторными кардиопротективными свойствами, а при различных патологических состояниях данное жировое депо становится липотоксическим, протромботическим и атерогенным органом, оказывающим воздействие на миокард и коронарные артерии посредством паракринной и вазокринной секреции провоспалительных адипокинов [21, 31]. В многочисленных исследованиях было показано, что ЭЖТ связана с выраженностью различных компонентов и маркеров МС, ассоциирована с маркерами нейрогуморальной активности висцерального жира, параметрами структурного и функционального ремоделирования сердца и сосудов [21, 25, 31, 34, 35].

Поскольку была выявлена сильная и независимая от других факторов корреляция ТЭЖ с количеством абдоминальной ВЖТ, измеренным с помощью МРТ, появились основания считать данный показатель маркером ВО [21]. При этом в ряде исследований авторами выбиралась единая пороговая величина ТЭЖ в качестве критерия ВО без учета детерминант ее величины: 4,9 мм [36], 5 мм [37], 7 мм [31, 35].

В наших исследованиях в качестве прямого критерия ВО были определены пороговые величины ТЭЖ, равные или превышающие значение 75-го перцентиля среди пациентов каждого возрастного диапазона с наличием/отсутствием АО: 4,8 мм для

лиц 31–45 лет и 5,8 мм для лиц 46–55 лет; 3,5 мм для лиц 31–45 лет и 4,4 мм для лиц 46–55 лет, соответственно [26, 38]. Было показано, что пациенты с ТЭЖ, превышающей пороговые значения, отличались большей частотой наличия критериев высокого ССР (46,8% против 5,2%, $p < 0,001$) и органических поражений (78,7% против 25,9%, $p < 0,001$), что дало основание для проведения сравнительного анализа модели МС и прямого критерия ВО в отношении выделения лиц с органическими поражениями и критериями высокого риска. В результате, метод, включающий сочетание АО и прямого критерия ВО, не уступал МС по чувствительности, но отличался большей специфичностью [26].

Результаты исследований позволили сделать вывод, что оценка ЭВЖД, в частности эпикардального, как метода прямого определения ВЖТ, может быть лучшим по сравнению с ОТ предиктором высокого ССР, а эхокардиографически определяемая ТЭЖ была предложена в качестве альтернативного ОТ основного критерия МС [25, 26].

Нами также была изучена возможность использования ТЭЖ в качестве дополнительного прогностического критерия наличия органических поражений и высокого ССР у пациентов с МС [38]. Так, прямой критерий ВО позволил выделить 100% лиц с субклиническим каротидным атеросклерозом, 87,5% лиц с микроальбуминурией, 76,9% лиц с повышенной сосудистой жесткостью и 75% лиц с гипертрофией левого желудочка среди пациентов с МС. Данные результаты свидетельствуют о преимущественном значении при МС показателей, непосредственно характеризующих выраженность ВО, что делает диагностику ВЖТ важной задачей при стратификации риска у данных пациентов. Вполне возможно, что прямая оценка выраженности ВО, в том числе с помощью эхокардиографически определяемой ТЭЖ, может стать “ключом” к спасению от всевозможных “парадоксов” парадигмы МС как фактора высокого кардиоваскулярного риска.

В Консенсусе экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с МС 2013г, эхокардиографическая оценка ТЭЖ внесена в перечень рекомендуемых исследований для диагностики МС как на уровне первичного звена, так и в условиях стационаров и специализированных клиник [39]. Все это позволит выделять пациентов с метаболическими нарушениями, вызванными единичными патогенетическими механизмами, а МС стать в будущем самостоятельной диагностической моделью с четкими критериями и классификационными признаками.

Говоря о ЭЖТ как о факторе риска ССЗ, следует отметить, что на сегодняшний день имеется большое количество доказательств участия эпикардального жира в патогенезе ИБС как посредством ассоциации

с факторами ССР, так и вследствие эндокринных и паракринных эффектов [40]. Присутствие воспалительных медиаторов в ЭЖТ, окружающей эпикардальные коронарные артерии, может приводить к активации процессов воспаления в стенке сосуда, нестабильности атеросклеротической бляшки вследствие апоптоза и неоваскуляризации. Адипокины ЭЖТ индуцируют приток клеток воспаления в стенки коронарных артерий, что нарушает баланс между оксидом азота, эндотелином-1 и продукцией супероксида, способствуя вазоконстрикции и повреждению интимы [40, 41].

Г.А. Чумаковой с соавт. было показано, что ТЭЖ взаимосвязана со степенью поражения коронарного русла, по данным коронароангиографии, у пациентов с ИБС [42]. При эпикардальном ожирении относительный риск стенозирующего коронарного атеросклероза составил 4,44 (от 2,06 до 9,59 при 95% доверительном интервале, $p < 0,001$). Н. Г. Веселовская с соавт. показали, что повышенные значения эхокардиографически определяемой ТЭЖ были связаны с риском развития рестеноза коронарных артерий после планового стентирования у пациентов со стабильной ИБС [43]. Результаты многофакторного анализа выявили, что сочетание эпикардального ожирения с исходным повышением уровней интерлейкина-6 и лептина оказывало значимое влияние на развитие рестеноза (отношение шансов 18,9 при 95% доверительном интервале 8-145, $p < 0,001$).

Будущим исследованиям, посвященным проблеме ЭЖТ, предстоит выяснить, является ли показатель ТЭЖ или объем ЭЖТ самостоятельным фактором высокого ССР, поскольку практически все исследования по оценке взаимосвязей ЭЖТ с атеросклеротическими ССЗ являлись поперечными [40]. Перед тем, как спланировать данные исследования, предстоит определить самый точный способ оценки ЭЖТ, включающий метод визуализации и величину ЭЖТ, а также нормальные и референсные значения показателя ее количественной оценки в зависимости от возраста, антропометрических показателей и классических факторов ССР.

На сегодняшний день, по результатам проспективного когортного исследования The Heinz Nixdorf Recall Study (4093 человек, средний возраст 59,4 лет, 47% мужчин, длительность наблюдения $8,0 \pm 1,5$ лет), была получена ассоциация ЭЖТ с частотой смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий в ходе регрессионного анализа [44]. Так, частота сердечно-сосудистых событий увеличивалась с ростом величины ЭЖТ, составив для величины ЭЖТ первого и четвертого квартиля распределения 0,9% и 4,7%, соответственно, ($p < 0,001$), а удвоение объема ЭЖТ ассоциировалось с полутора-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Был сделан вывод об ассоциации ЭЖТ с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями независи-

мо от традиционных факторов ССР [44].

Прогнозирование сердечно-сосудистого риска при ожирении. Для решения вопроса о необходимости проведения и объеме профилактических мероприятий основополагающим фактором является оценка ССР. При этом параметры, характеризующие наличие избыточной массы тела и косвенно ВО, не входят ни в одну из систем балльной оценки риска, а результаты оценки классических факторов, основанные на шкале SCORE, весьма эффективные для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов, относящихся к группе высокого риска, зачастую не могут предсказать развитие событий у лиц, относящихся к группам низкого и умеренного риска, но уже нуждающихся в мероприятиях ранней профилактики ССЗ [45].

Решением данной проблемы может стать выявление с помощью визуализирующих методов органических поражений и использование последних при определении величины ССР [45]. В свою очередь, маркеры и/или факторы риска, прогнозирующие с высокой вероятностью наличие органических поражений, могут занять основное место при проведении скрининга лиц высокого риска. И в отношении лиц с ожирением таковыми являются показатели прямой оценки выраженности ВЖТ (рис. 1).

Исторически сложившееся представление об ожирении, верифицированном с помощью ИМТ, как облигатном факторе высокого ССР, в течение последних десятилетий опровергается результатами эпидемиологических исследований и данными метаанализов.

Роль косвенных показателей оценки ВЖТ может быть также переоценена, что приводит к гипердиагностике ВО, МС и связанного с ними высокого риска, а также ограничена вследствие повышенного содержания ВЖТ у лиц с их нормальными величинами. При этом, несмотря на существующие недостатки косвенных критериев, они обеспечивают возможность их скринингового использования.

В случае наличия у пациента АО и исходно “невысокого” риска по шкале SCORE для инициации поиска органических поражений с целью дальнейшей риск-стратификации можно воспользоваться существующими диагностическими критериями МС [39]. Однако, для того, чтобы данный МС стал диагнозом и более точным инструментом прогнозирования с высокой специфичностью в отношении выделения лиц высокого ССР, нужна прямая верификация ВО — основного классифицирующего признака, методы которой могут быть различными.

Кроме того, останется некоторый процент лиц с высоким риском, который не может быть выявлен с помощью критериев МС, что объясняется на ранних этапах его развития состоянием эуликемической



Рис. 1. Прогнозирование ССР при ожирении и исходно “невысоком” риске по шкале SCORE с помощью прямой оценки ВЖТ.

Примечание: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ССР — сердечно-сосудистый риск.

инсулинорезистентности [39]. Однако это не означает, что у них не может быть ВО. Напротив, сдвиг в сторону повышенной продукции дисфункциональной ВЖТ провоспалительных, атерогенных адипокинов обуславливает развитие у данных лиц процессов раннего кардиоваскулярного ремоделирования, и данное состояние, мы считаем, можно рассматривать как начальную стадию синдрома ВО, когда более точные методы оценки инсулинорезистентности, а также уровней адипокинов могли бы выявить патологические отклонения.

Таким образом, методом, способным обеспечить, вероятно, лучшее прогнозирование кардиометаболического риска при ожирении, является использование прямых методов оценки ВЖТ. Несомненно, они должны быть, по возможности, общедоступны, вос-

производимы, не требующими существенных временных и материальных затрат.

Среди всех методов оценки ВЖТ эхокардиографическая оценка ТЭЖ наиболее отвечает вышеперечисленным условиям. Будущие проспективные исследования, посвященные анализу ассоциации ЭЖТ и ССЗ, возможно, дадут новый статус показателям количественной оценки эпикардального ожирения — статус независимого фактора высокого риска. До этого момента оценка ТЭЖ может стать потенциально простым и воспроизводимым методом прогнозирования наличия маркеров субклинической стадии ССЗ, что будет полезным при стратификации ССР дополнительно к его определению с помощью шкал-рискометров.

Концепция “дисфункциональной” ВЖТ дает патофизиологическую основу для объединения в один кластер риск-факторов при ВО и инсулинорезистентности [19]. Только когда жировая ткань становится дисфункциональной, когда нарушается митохондриальное окисление, увеличивается количество реактивных форм кислорода и секреция провоспалительных и атерогенных адипокинов, висцеральный жир становится ответственным за нарушение органного метаболизма и развитие ССЗ. Для того, чтобы эта связь была детально изучена, требуется проведение хорошо спланированных клинических исследований. При решении данных задач висцеральный, в том числе, эктопический висцеральный жир может стать в будущем значимой диагностической и терапевтической целью, что приведет к смещению клинического фокуса с “количества” жировой ткани на ее “качество” и функциональную активность [29].

Литература

- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105-20.
- Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311> (March 2013).
- Mathieu P, Poirier P, Pibarot P. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009; 53: 577-84.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96.
- Flegal K, Kit B, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
- Blüher M. Are there still healthy obese patients? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 341-6.
- Poirier P, Giles T, Bray G. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
- Okorodudu D, Jumean M, Montori V, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2010; 34: 791-9.
- Kennedy A, Shea J, Sun G. Comparison of the classification of obesity by BMI vs. dual-energy X-ray absorptiometry in the Newfoundland population. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 2094-9.
- Romero-Corral A, Somers V, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010; 31: 737-46.
- Karelis A, St-Pierre D, Conus F, et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2569-75.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
- Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1877-86.
- De Koning L, Merchant A, Pogue J. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28: 850-6.
- Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
- Klein S, Allison D, Heymsfield S. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5): 1197-202.
- Arderin C, Janssen I, Ross R. Development of health-related waist circumference thresholds within BMI categories. *Obes Res* 2004; 12: 1094-103.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014; 54(4): 369-81.
- Hajer G, Haeften T, Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal* 2008; 29: 2959-71.
- Sun K, Kusminski C, Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2094-101.
- Iacobellis G, Willens H. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 23: 1311-9.

22. Despres J, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-49.
23. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Heart morphology, structure, and function in obesity. *Russ J Cardiol* 2012; 4(96): 93-9. Russian (Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, А.А. Козаренко. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96): 93-9).
24. Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* 2012; 126: 1301-13.
25. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as a possible marker of metabolic syndrome. *Kardiosomatika* 2012; 4: 51-4. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. Кардиосоматика 2012; 4: 51-4).
26. Druzhilov MA, Beteleva YuE, Kuznetsova Tyu. Epicardial adipose tissue thickness — an alternative to waist circumference as a stand-alone or secondary main criterion in metabolic syndrome diagnostics? *Russ J Cardiol* 2014; 3(107): 76-81. Russian (М.А. Дружилов, Ю.Е. Бетелева, Т.Ю. Кузнецова. Толщина эпикардального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? Российский кардиологический журнал 2014; 3(107): 76-81).
27. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 481-90.
28. Britton K, Fox C. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124: 837-41.
29. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost* 2013; 110: 651-60.
30. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo M, et al. Epicardial Fat from Echocardiography: a New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obes Res* 2003; 11: 304-31.
31. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Epicardial fat depot: morphology, diagnosis, clinical significance. *Heart* 2011; 3(59): 143-7. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение Сердце 2011; 3(59): 143-7).
32. Silaghi A, Piercecchi-Marti M, Grino M, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity* 2008; 16: 2424-30.
33. Willens H., Gómez-Marín O., Chirinos J. et al. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic White men: a pilot study. *Ethn Dis* 2008; 18(3): 311-6.
34. Druzhilov MA, Otmakhov VV, Beteleva YuE, et al. Epicardial fat pad and rates of cardiovascular remodeling in normotensive patients with abdominal obesity. *Serdechnaja nedostatochnost'* 2013; 14(1): 22-8. Russian (Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е. и др. Эпикардальный жир и показатели кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением. Сердечная недостаточность 2013; 14(1): 22-8).
35. Natale F, Tedesco M, Mocerino R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 549-55.
36. Magliano C, Nascimento C, Castelli R, et al. Epicardial Fat Measured to the Echocardiogram is correlated to Carotid Atheromathosis. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc* 2011; 24(2): 16-22.
37. Nelson M, Mookadam F, Thota V. Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(3): 339-45.
38. Druzhilov MA, Otmakhov VV, Kuznetsova Tyu. Role of epicardial fat thickness determined by echocardiographic method in patients with metabolic syndrome. *Clinico-laboratorniy consilium* 2014; 3-4(50): 32-7. Russian (Дружилов М.А., Отмахов В.В., Кузнецова Т.Ю. Значение эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира при метаболическом синдроме. Клинико-лабораторный консилиум 2014; 3-4(50): 32-7).
39. The consensus of experts on a multidisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(6): 41-81. Russian (Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12(6): 41-81).
40. Chaowalit N, Lopez-Jimenez F. Epicardial adipose tissue: friendly companion or hazardous neighbour for adjacent coronary arteries? *European Heart Journal* 2008; 29: 695-7.
41. Zhang H, Zhang C. Regulation of microvascular function by adipose tissue in obesity and type 2 diabetes: evidence of an adipose-vascular loop. *Am J Biomed Sci* 2009; 1: 133-42.
42. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as risk factor for coronary atherosclerosis. *Cardiology* 2013; 1:51-5. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. Кардиология 2013; 1:51-5).
43. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Elykomov VA, et al. Risk factors for restenosis after coronary stenting in patients with obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(3): 4-9. Russian (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. и др. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12(3): 4-9).
44. Mahabadi A, Berg M, Lehmann N, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(13): 1388-95.
45. Boytsov SA, Karpov YuA, Kukharchuk VV, et al. Identification of Patients at High Cardiovascular Risk: Problems and Possible Solutions. *Ateroskleroz i Dislipidemii* 2010; 1(1): 9-14. Russian (Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. Атеросклероз и дислипидемии 2010; 1(1): 8-14).

ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Коньшко Н.А.¹, Морозова Т.Е.²

В обзоре литературы представлены мнения учёных и результаты исследований относительно молекулярных механизмов патогенеза гестационной гипертензии и влияния социальных, психосоматических и анамнестических факторов на этапы формирования патологии.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 118–121

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-118-121>

Ключевые слова: гестационная гипертензия.

¹ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск; ²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Институт профессионального образования, Москва, Россия.

Коньшко Н.А.* — доцент кафедры факультетской терапии, Морозова Т.Е. — профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nkonyshko@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОР — относительный риск, ГАГ — гестационная артериальная гипертензия, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 29.07.2014

Рецензия получена 19.08.2014

Принята к публикации 26.08.2014

FACTORS OF GESTATION HYPERTENSION PATHOGENESIS

Konyshko N. A.¹, Morosova T. E.²

The review focuses on the opinions of scientists and on the results of studies of molecular mechanisms in gestation hypertension pathogenesis as on the influence of social, psychosomatic and anamnestic factors on the stages of this pathology development.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 118–121

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-118-121>

Key words: gestation hypertension.

¹SBEI HPE Smolensk State Medical University of the Healthcare Ministry, Smolensk;

²SBEI HPE The First MSMU n.a. I. M. Sechenov of the Healthcare Ministry, Institute for Professional Education, Moscow, Russia.

Согласно используемой в настоящее время классификации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (ЕОГ-ЕОК, 2003, 2007), комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003г), седьмого доклада экспертов Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления (АД) (JNC7, 2003) [1, 2], все гипертензии беременных можно подразделить на: гестационную гипертензию, преэклампсию-эклампсию, хроническую гипертензию и сочетанную преэклампсию.

Диагностическими критериями гестационной гипертензии является увеличение систолического и диастолического АД выше 140/90 мм рт.ст., измеренного дважды с 4–6 часовым промежутком при сроке более 20 недель гестации у женщин с нормальным давлением до беременности.

Наиболее частое заболевание из данной группы, осложняющее от 2 до 7% всех беременностей — преэклампсия. Она характеризуется повышением АД, протеинурией и дисфункцией внутренних органов.

Протеинурией считается суточное количество белка мочи более 300 мг. В случае отсутствия протеинурии, преэклампсия диагностируется в следующих случаях: при нарушении функции почек, уровне сывороточного креатинина более 0,9 г/л или олигурии менее 500 мл/сутки; дисфункции печени, манифестированной эпигастральной болью и повышением трансаминаз; в случае гематологических нарушений — тромбоцитопении, гемолизе, диссеминированном внутрисосудистом свёртывании; при неврологической патологии — головных болях, нарушении зрения, гиперрефлексии; при задержке внутриутробного развития плода (менее 10 перцентилей). Преэклампсия тяжёлой степени устанавливается при наличии перечисленных симптомов или, если АД беременной выше 160/110 мм рт.ст. и/или протеинурия более 5г в сутки. Более тяжёлое осложнение — эклампсия — проявляется, кроме перечисленных симптомов, тонико-клоническими судорогами (встречается в 0,03–0,1% случаев от всех беременностей).

Хроническая артериальная гипертензия (АГ) подтверждается референтными показателями для разных методов измерения АД до беременности и в период гестации: а) измерение в кабинете врача >140/90 мм

рт.ст.; б) суточное мониторирование: систолическое АД (дневное САД (Д)) ≥ 125 мм рт.ст. и диастолическое АД (дневное ДАД (Д)) ≥ 75 мм рт.ст.; в ночные часы САД (Н) ≥ 105 мм рт.ст. и ДАД (Н) ≥ 65 мм рт.ст.; в) домашнее измерение $> 135/85$ мм рт.ст.

Критериями диагноза являются изменения ЭКГ, характерные для АГ (индекс Соколова — Лайона > 38 мм; Корнельский индекс > 2440 мм/мс) и/или изменения ЭхоКГ (индекс массы миокарда левого желудочка равен 110 м^2 и более, и/или — гипертоническая ретинопатия (симптом Гвиста, Салюса) [1, 2].

В норме рост плаценты на ранних сроках гестации приводит к гипоксии тканей матки, что активирует пролиферацию трофобласта и маточно-плацентарный кровоток [3]. В случае гестационной гипертензии (ГГ) выявлены дефекты формирования трофобласта и уменьшение маточного кровотока [4]. В экспериментах на животных уменьшение маточно-плацентарного кровотока на 40% путём наложения клипс на аорту и *a. ovarica* привело к значимому снижению среднего АД и уровня клубочковой фильтрации, давления в почечных артериях, натрий-уреза, дисбалансу ангиогенных факторов. Развитие ГГ объясняет отчасти универсальная теория эндотелиальной дисфункции. Происходит утолщение слоя интима-медиа и провоспалительное повреждение эндотелия. Кроме того, при данной патологии мышечно-эластический слой маточных артерий избыточно реагирует на циркулирующие прессорные амины и просвет артерий сохраняется суженным в течение всей беременности. Повышенная реактивность связана с изменением системы простаглицлин-тромбоксан А2 и содержанием эндотелина [5]. С другой стороны, у беременных с ГГ менее выражена сосудистая реакция на физиологические вазодилататоры [6].

У беременных с ГГ чаще наблюдаются признаки раннего атеросклеротического поражения сосудов в дальнейшем: образование бляшек, утолщение комплекса интима-медиа даже при отсутствии других достоверных признаков раннего атерогенеза, как С-реактивного белка, атерогенных фракций холестерина, САД, увеличения индекса массы тела; ГГ является фактором риска развития АГ в дальнейшем (относительный риск — ОР 3,7 в течение 14 лет), ишемической болезни сердца (ОР 2,16 — 11,7 лет), инсульта (ОР 1,81 — 10,4 года) [7, 8]. Этот факт говорит о запуске необратимых процессов повреждения сосудов и регуляции сосудистого тонуса ещё в период беременности.

Иницирующую роль в развитии повреждения сосудов играет оксидативный стресс опосредованно через медиаторы воспаления. Оксидативный стресс определяют, как нарушение соотношения между про- и антиоксидантами. У беременных процессы оксидации активизируются при соматической патологии — ожирении, диабете, гиперлипидемии и/или других состояниях, усиливающих перекисное окисление

липидов. Показана положительная статистическая связь между индексом массы тела (до беременности ниже 18 или выше 22), нарушением обмена липидов, средним уровнем АД (выше 90 мм рт.ст.), возрастом беременных (старше 36 лет, по некоторым данным — свыше 25 лет), многоплодной беременностью, низкой комплаентностью по амбулаторному наблюдению, заболеваниями почек, инсулинорезистентностью, толерантностью углеводам и риском развития ГГ [9]. Гипертриглицеридемия может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции путём активации перекисного окисления липидов. Хотя плазменный уровень липидов повышен в течение нормальной беременности, концентрация триглицеридов, липопротеинов, ЛПНП и неэстерифицированных жирных кислот значительно повышена в случае преэклампсии.

Исследования показали, что в сыворотке беременных с соматической патологией значительно снижен уровень антиоксидантов. Свободные радикалы и провоспалительные амины стимулируют продукцию активина А, тирозинкиназы — 1 (sFlt-1), фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, аутоантител к рецепторам ангиотензина II тип 1 и тромбоксана [10]. Хроническое введение фактора некроза опухоли и интерлейкина-6 в эксперименте приводило к повышению АД и снижению клубочковой фильтрации [11]. Кроме того, показано, что применение низких доз фактора некроза опухоли приводит к снижению синтеза оксида азота в почках и повышению эндотелина-1 mRNA в почках, плаценте и сосудах [12]. Другой механизм развития АГ в период гестации под действием цитокинов объясняется активацией симпатической нервной системы. Действительно, у женщин с ГГ выявляется её повышенный тонус, что проявляется увеличением АД и пульса. Инфузия фактора некроза опухоли или интерлейкина-1 в эксперименте опосредованно через синтез простаглицлинов в паравентрикулярных ядрах приводила к активации симпатической нервной системы.

Ключевой механизм патогенеза ГГ — дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами. Повышенный уровень таких антиангиогенных факторов, как тирозинкиназа (sFlt-1, или эндотелиальный фактор роста), коррелирует с тяжестью гестационной гипертензии, эндоглин (sEng, активирующий трансформацию v1 изоформы фактора роста в v3, антиангиогенный фактор), активин А (продуцируемый плацентой и периферическими мононуклеарами и эндотелиальными клетками) и ингибин А в маточном кровотоке, а также маркёров перекисного окисления в тканях плаценты беременных с ГГ, в сравнении со здоровыми беременными. Вещество sFlt-1 — не вазоконстриктор, а ингибитор вазодилаторов эндотелиального и плацентарного факторов роста. Введение sFlt-1 беременным животным приводит к развитию всех симптомов гестоза, в том числе гипертензии [16]. Активин А явля-

ется предиктором ГГ даже на ранних сроках (11-13 недель гестации) [14]. Ингибин, стимулированный интерлейкином-1 β , увеличивался незначительно; sFlt-1 тормозит рост и дифференцировку сосудов и играет роль в патогенезе АГ и нефропатии. Выявлено десятикратное увеличение уровней эндоглина и sFlt-1 во втором и третьем триместре у беременных с ГГ, что говорит об их синергизме при формировании данной патологии [15]. Увеличение уровня этих показателей приводит к эндотелиальной дисфункции, снижению концентрации окиси азота и эндотелина-1 (ЭТ-1), что ведёт к повреждению и сужению сосудов почек и повышению общего периферического сопротивления (ОПС). Уровень оксида азота повышен при нормальном течении беременности и является вазодилататором, в том числе в отношении почечных артерий. Угнетение синтеза данной субстанции в эксперименте на животных приводит к артериальной и почечной гипертензии, протеинурии, задержке внутриутробного развития и младенческой заболеваемости [16].

Подтверждается роль метаболитов арахидоновой кислоты в формировании нефропатии и гипертензии беременных [17]. Выявлены значимые изменения в системе простагландин-тромбоксан. Экспериментальные исследования указывают, что кратковременное увеличение системного АД, спровоцированное острой ишемией маточного кровотока у беременных собак можно предотвратить путём предварительного введения антагонистов рецепторов тромбоксана. Кроме того, сообщалось, что экскреция тромбоксана В2 с мочой была повышена у животных с искусственно ишемизированной маткой, в сравнении со здоровыми беременными. К тому же, инактивация цитохром-оксидазы Р-450 1-аминобензотриазолом приводила к снижению уровня АД и улучшению почечного кровотока. Тем не менее, молекулярные механизмы влияния указанных веществ и простагландинов на снижение почечной гемодинамики до конца не ясны.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (RAS) играет важную роль в долгосрочном регулировании почечной функции и АД в условиях нормально протекающей беременности и преэклампсии. В течение нормальной беременности концентрация и активность ренина плазмы, ангиотензиногена II повышены и контролируют периферическое сосудистое сопротивление. Степень экспрессии гена ангиотензиногена M235T не соотносится с частотой указанной патологии [21]. В случае ГГ рецептор ангиотензина-1 формирует гетеродимер с рецептором брадикинина В2, что приводит к гиперчувствительности к ангиотензину II. АТ1-В2 гетеродимеры выявляются в повышенном титре у женщин с преэклампсией, что подтверждает роль генетических факторов в формировании сосудистой патологии у данной категории лиц. Другое наблюдение выявило повышенную концентрацию агонистов ангиотензина-1 и арахидоновой кислоты у беременных с ГГ.

Данный комплекс может быть ответственным за ряд эффектов от повышенной мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} , до активизации моноцитов и синтеза интерлейкина-6 в клетках мезангия [22]. Другой эффект стимуляции рецепторов ангиотензина-1 — активация синтеза sFlt-1 в клетках трофобласта [23]. Полученные данные позволяют рассматривать ангиотензин-1 как центральный посредник нескольких патогенетических механизмов развития гестоза. Повышенная ответная сосудистая реакция на ангиотензиноген II в случае ГГ не доказывает, что это — наиболее важный эндогенный медиатор вазоконстрикции или гипертензии. Тем не менее, экспериментально показано, что блокада рецепторов ангиотензина-1 приводит к снижению АД у крыс с искусственно ишемизированным маточным кровотоком вследствие повышения уровней ангиотензина-1 и арахидоновой кислоты [24]. Увеличение концентрации ангиотензина, в свою очередь, ведёт к усилению синтеза эндотелина одноимёнными клетками через активацию рецепторов АГ.

Гипертония, возникшая у женщин в период беременности, выявляется часто в последующей жизни. В ряде случаев виновником болезни можно считать плаценту. Основная гипотеза относительно патогенеза ГГ постулирует: плацентарная ишемия-гипоксия приводит к распространенной дисфункции материнского сосудистого эндотелия. Хотя многочисленные прочие факторы, включая генетические, иммунологические, поведенческие и экзогенные, также вовлечены в процесс формирования патологии [25].

Девианты пищевого поведения у беременных часто определяют дефицит микронутриентов и антиоксидантов (фолатов и витамина С), что может негативно сказываться на метаболических процессах в организме матери и плода. Однако некоторые авторы отмечают неоднозначные реакции на нормальное и повышенное содержание фолатов в сыворотке. При назначении фолиевой кислоты снижается маточно-плацентарный кровоток и повышается среднее АД. Повышенное содержание витамина С и фолиевой кислоты прогнозирует чрезмерно быстрый рост плода, а это — фактор риска для развития АГ и сахарного диабета матери. В условиях гиперкалорийной диеты и гиподинамии изменяется взаимодействие немодифицируемых факторов и метаболического фенотипа, развивается энергетический и метаболический дисбаланс, инсулинорезистентность. Упрощённо схема развития компонентов метаболического синдрома выглядит как превышение потребляемой энергии над расходуемой. Пятипроцентная разница калорий приводит к приросту веса на 5 кг в год, к избыточному весу и соматической патологии в дальнейшем. Приверженность к несбалансированному питанию соотносится со значительным риском избыточной массы тела и жировой ткани, повышением уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов, лептина и гипертензии у матери и плода.

Избыточное питание приводило к перинатальным потерям вследствие сердечно-сосудистой патологии и соотносилось с низким уровнем прогестерона [26].

Социально-демографические факторы влияют на формирование соматической патологии женщин репродуктивного возраста. Компоненты метаболического синдрома встречаются в 3-5 раз чаще среди более низких общественных экономических групп. Хотя установлено, что беременные жительницы сельской местности реже имели избыточный вес, у них на 4% реже был выявлен диабет и на 14% реже — АГ. Диабет второго типа, абдоминальное ожирение чаще встречается у беременных жительниц города старше 35 лет. Уровень интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей был достоверно выше у горожанок [27].

АГ у беременных может быть связана с гиперволемией при нарушении солевого и водного баланса, что проявляется повышенным уровнем минералокортикоидных гормонов. Повышенный уровень альдостерона, синтезированного в клубочковой зоне надпочечников, соответствует уровню эндотелиальных факторов и играет роль при формировании АГ [8].

Регулярные аэробные упражнения оказывают существенное полезное влияние на нормализацию артериального давления, липопротеиновый профиль, метаболизм углеводов и нейrogормональный статус у беременных пациенток с АГ. Некоторые исследователи объясняют данный эффект эндотелий-зависи-

мой вазодилатацией коронарных, почечных сосудов и артерий предплечья, индуцированной повышением уровня оксида азота. Концентрация оксида азота контролируется мРНК NO-синтазой. Окисленные липопротеиды высокой плотности препятствуют образованию и инактивации NO. Антиоксидантная терапия, профилактическое применение (перорально) для нутриентной поддержки препаратов магния, кальция и оптимизации рационального питания нормализует повреждённую эндотелий-зависимую вазодилатацию у беременных АГ, снижает риск развития ГГ. Дефицит магния у беременных провоцирует не только судороги икроножных мышц, но и аритмию; он меняет глюкозотолерантность тканей, повышает риск избыточной прибавки массы тела и гестационного диабета и опосредованно — АГ [28].

Хроническое воздействие стресса на беременных достоверно коррелирует с повышением АД и снижением перфузии внутренних органов. Механизмы, объясняющие альтерацию: сосудистая дисфункция, увеличение периферического сосудистого сопротивления и нарушение кардио-ренального взаимодействия [19].

Процессы, которые ведут к избыточному синтезу и активации субстанций и подъёму АД в течение беременности, остаются до конца не ясными. Следовательно, комплекс факторов, определяющих формирование АГ в период гестации, остаётся в поле научного интереса.

Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-87.
2. Leeman M. Arterial hypertension in pregnancy. *Rev. Med. Brux*, 2008; 29 (4): 340-5.
3. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, et al. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal. *Am. J. Pathol.* 2003; 162: 115-25.
4. Madazli R., Yuksek M.A. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet*, 2014; 290(1): 53-7.
5. Delmis J. Hypertension in pregnancy. *Lijec. Vjesn* 2006; 128 (11-12): 357-68.
6. Ajne G., Ahlborg G., Wolff K. Contribution of endogenous endothelin-1 to basal vascular tone during normal pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2005; 193(1): 234-40.
7. George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am. J. Hypertens*, 2011; 24(9): 964-9.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorami AD. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007; 335: 974-82.
9. Leeman M. Arterial hypertension in pregnancy. *Rev. Med. Brux*; 2008; 29(4): 340-5.
10. Kaaja R, Delmis J. Predictors and risk factors of pre-eclampsia. *Minerva Ginecol*, 2008; 60(5): 421-9.
11. Stepan H, Faber R, Wessel N. Relation between circulating angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in the pathogenesis of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2006; 91: 2424-7.
12. Gadonski G, LaMarca BB, Sullivan E. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6. *Hypertension*, 2006; 48: 711-6.
13. LaMarca BB, Cockrell K. Role of endothelin in mediating tumor necrosis factor-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension*, 2005; 46: 82-6.
14. Stepan H, Geipel A, Schwarz F. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2008; 198(2): 175-6.
15. Akolekar R, Etcheberry A, Maternal serum activin a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal. Diagn. Ther*, 2009; 25(3): 320-7.
16. De Vivo A, Baviera G. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008; 87(8): 837-42.
17. Gilbert JS, Ryan MJ. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*, 2008; 294(2): 541-50.
18. Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women. *Reprod. Sci*, 2010; 17(2): 116-24.
19. Suzuki Y, Yamamoto T. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester. *Fetal. Diagn. Ther*, 2006; 21(1): 45-50.
20. Stepan H, Faber R. Relation between circulating angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in the pathogenesis of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006; 91: 2424-7.
21. Zhou CC, Ahmad S, Mi T. Angiotensin II induces soluble fms-like tyrosine kinase-1 release via calcineurin signaling pathway in pregnancy. *Circ. Res*. 2007; 100: 88-95.
22. Linas M, Wallukat G. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a rat model of preeclampsia induced by chronic reductions in uterine perfusion pressure (RUPP). *Hypertension* 2005; 46: 884.
23. Sibai B, Dekker G. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-99.
24. Timmermans S, Jaddoe VW. Folic acid is positively associated with uteroplacental vascular resistance: The Generation R Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis* 2009; 9: 1311-20.
25. Yajnik CS. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby. *Ann. Nutr. Metab*. 2014; 64: 8-17.
26. Food and Drug Administration (USA) information on SafeFetus.com. <http://www.safefetus.com/index.htm>, 01.02.2014.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в **Российском национальном конгрессе кардиологов**, который состоится 22-25 сентября 2015 года в г. Москве по адресу: Ленинский пр., д. 32А (Российская академия наук), ст. метро “Ленинский проспект”.

Научная программа конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
 - Патология малого круга кровообращения
 - Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
 - Интервенционная кардиология
 - Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

В рамках конгресса состоится торжественная церемония вручения Премии Российского кардиологического общества.

Полная научная программа будет размещена на сайте РКО www.scardio.ru и на официальном сайте конгресса www.cardiocongress.ru за 2 месяца до начала конгресса.

Подать заявку на организацию независимого симпозиума или секционного заседания можно через

сервис по электронной подаче заявок в личном кабинете на сайте РКО. Для того, чтобы начать работу с сервисом необходимо зарегистрироваться на сайте www.scardio.ru и войти в личный кабинет. Все заявки будут проходить рецензирование экспертами программного комитета. Программный комитет может отклонить заявку или предложить ее переработать, объединить с заявкой другой секции при совпадении тематик. Количество заседаний ограничено.

Регистрация

Всем участникам конгресса будут предоставлены именные бейджи, которые являются пропуском на научные заседания и выставку.

1. **Регистрация (без оплаты регистрационного взноса)** с предоставлением именного бейджа (без портфеля делегата). Для предварительной регистрации необходимо заполнить регистрационную форму на официальном сайте конгресса: www.cardiocongress.ru

2. **Регистрация (с оплатой регистрационного взноса)** с предоставлением именного бейджа и портфеля делегата, содержащего все научные материалы и сертификат делегата конгресса. Для предварительной регистрации необходимо заполнить регистрационную форму на официальном сайте конгресса: www.cardiocongress.ru

Оргкомитет

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ “РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО” (ООО “РКО”) Россия, 121087, г. Москва, Багратионовский проезд, дом 12А, офис 10. Телефон: +7 (495) 500-95-90. Телефон: +7 (926) 300-11-77. E-mail: cardio.moscow@gmail.com www.scardio.ru

ФГБУ “СЗФМИЦ” УПРАВЛЕНИЕ ВНЕШНИХ СВЯЗЕЙ И РАЗВИТИЯ Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, дом 2. Телефон/факс: +7 (812) 702-37-16. Телефон: +7 (812) 702-37-34. E-mail: congress@scardio.ru www.almazovcentre.ru

Официальный сайт Российского кардиологического общества: www.scardio.ru

Официальный сайт конгресса: www.cardiocongress.ru

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — www.rosocardio.ru

Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

ПЛАН РАБОТЫ “РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА” В 2015 ГОДУ

№ вы- пуска	Тема	Дополнительные материалы	Ответственный редактор
1	Острые и хронические формы ИБС	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика Российские рекомендации	Карпов Ростислав Сергеевич
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)	Алекян Баграт Гегамович
3	Атеротромбоз. ТЭЛА. Неотложная кардиология	Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбозии легочной артерии 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)	Панченко Елизавета Павловна
4	Артериальная гипертензия. Метаболический синдром		Недогода Сергей Владимирович, Чумакова Галина Александровна
5	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)	Дземешкевич Сергей Леонидович
6	Профилактика и эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний		Бойцов Сергей Анатольевич
7	Клапанная болезнь сердца. Соединительнотканная дисплазия	Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)	Земцовский Эдуард Вениаминович, Гордеев Михаил Леонидович
8	Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений	Рекомендации по определению и ведению сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)	Щукин Юрий Владимирович, Дупляков Дмитрий Викторович
9	КОНГРЕСС	Избранные статьи Team approach	Таратухин Евгений Олегович
10	Генетика и фармакогенетика сердечно-сосудистых заболеваний		Затейщиков Дмитрий Александрович и Сычев Дмитрий Алексеевич
11	Аритмии		Лебедев Дмитрий Сергеевич
12	Визуализация. Функциональная диагностика		Васюк Юрий Александрович

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ 2015

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Стоимость электронной версии:

Журнал	Цена подписки на 2015 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	1050,00 руб.	Выберите способ оплаты ☐ Наличными в отделении Сбербанка ☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном - МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	600,00 руб.	
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	1800,00 руб.	

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

Оригинальный инновационный препарат

ТРОМБОВАЗИМ®

Первый пероральный тромболитик



Три вида действия:



Тромболитическое/фибринолитическое

обеспечивает прямую деструкцию нитей фибрина (разрушает каркас тромба)



Противовоспалительное

уменьшает эндогенно-обусловленное повреждение эндотелия и стимулирует протективную функцию лимфатической системы



Антитромботическое

препятствует полимеризации фибрина и снижает адгезию тромбоцитов

Показания :

в комплексной терапии ХВН

Способ применения : **по 1 капсуле 2 раза в день. Курс 20 дней**