



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Маскированная АГ у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий

Повышенная стресс-реактивность у мужчин с высоким нормальным артериальным давлением и АГ: есть ли влияние на сосуды?

Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога

Особенности ИМ у больных с ожирением

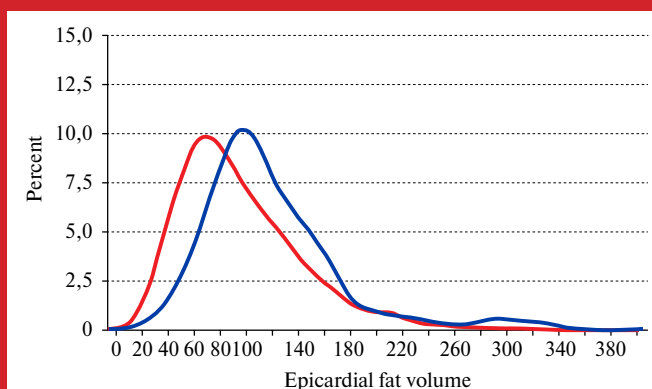
Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике

Роль эпикардиального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца

Математическая модель прогнозирования кровотока в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий

В ФОКУСЕ:

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, проблемы ожирения



— Event
— No Event

Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера выживаемости от острых коронарных событий в зависимости от объема эпикардиального жира [43].

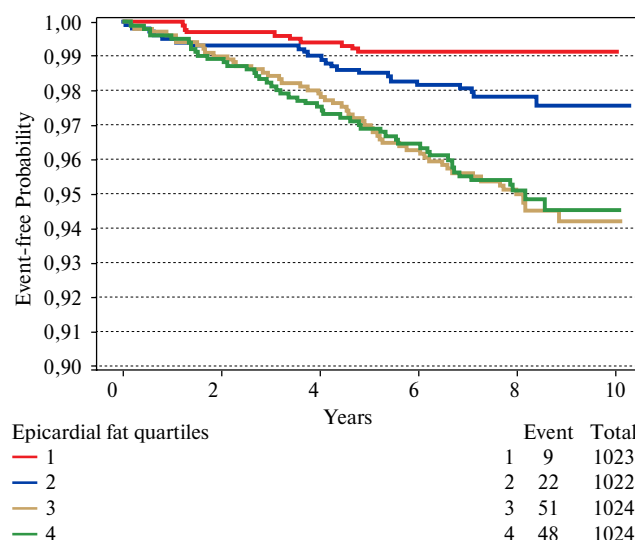


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости, свободной от коронарных событий по квантилям эпикардиального жира [43]. См. на стр. 78.

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



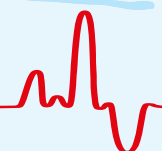
РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 3,582
импакт-фактор (2014) 1,234

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

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.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.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (144) 2017

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)
Галайчик А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ
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)
Довгалецкий 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)
Недошвин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревинский 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)
Недогода С. В. (Волгоград)

Морозова Е. Ю.

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 Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силиция-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, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2014) 3,582
Impact-factor (2014) 1,234

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

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 Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.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 V. Yu.,
Ivanova A. E.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 4 (144) 2017

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

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)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

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)

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

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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. (Ryazan)

Chumakova G. A. (Barnaul)
Nedogoda S. V. (Volgograd)

Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

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)

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)

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н.,
Липчанская Т. П.

7 Lyamina N. P., Nalivaeva A. V., Senchikhin V. N.,
Lipchanskaya T. P.

Маскированная артериальная гипертензия у лиц
молодого возраста: выявляемость, выраженность
кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом
гендерных различий

Masked hypertension in young persons: prevalence,
significance of cardiovascular risk factors and prognosis
by gender differences

Медведев И. Н.

13 Medvedev I. N.

Микрореологические параметры эритроцитов
при артериальной гипертензии и дислипидемии на фоне
комплексного гиполипидемического воздействия

Microrheology of erythrocytes in arterial hypertension
and dyslipidemia with a complex hypolipidemic treatment

Антропова О. Н., Осипова И. В., Кондаков В. Д.

18 Antropova O. N., Osipova I. V., Kondakov V. D.

Повышенная стресс-реактивность у мужчин с высоким
нормальным артериальным давлением и артериальной
гипертензией: есть ли влияние на сосуды?

Increased stress-reactivity of males with high normal blood
pressure and hypertension: influence on the vessels

Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А.

23 Ushakov A. V., Ivanchenko V. S., Gagarina A. A.

Особенности суточного профиля артериального
давления и вариабельности сердечного ритма у больных
артериальной гипертензией в зависимости от уровня
физической активности и психоэмоционального
напряжения

Specifics of 24-hour blood pressure and heart rate variability
in hypertensive patients depending on physical activity
and psychoemotional load

Никитина Н. М., Романова Т. А., Ребров А. П.

29 Nikitina N. M., Romanova T. A., Rebrov A. P.

Суточное мониторирование артериального давления как
метод ранней диагностики артериальной гипертензии
у больных ревматоидным артритом

Blood pressure ambulatory monitoring as a method
for early hypertension diagnostics in rheumatoid arthritis
patients

Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Дружилова О. Ю.,
Андреева Е. С., Кузнецова Т. Ю.

35 Druzhilov M. A., Beteleva Yu. E., Druzhilova O. Yu.,
Andreeva E. S., Kuznetsova T. Yu.

Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-
функционального ремоделирования сердца

The role of epicardial obesity in the development of structural
and functional remodeling of the heart

Логачева И. В., Рязанова Т. А., Макарова В. Р.,
Авзалова Ф. Р., Максимов Н. И.

40 Logacheva I. V., Ryazanova T. A., Makarova V. R.,
Avzalova F. R., Maksimov N. I.

Ремоделирование сердца у больных с избыточной
массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной
патологии

Heart remodeling in overweight and obesity with cardiac
comorbidities

Леонова Н. В., Чумакова Г. А., Цирикова А. В.

47 Leonova N. V., Chumakova G. A., Tsirikova A. V.

Сопоставление кардиометаболических рисков,
ассоциированных с ожирением, у пациентов сахарным
диабетом типов 1 и 2

Comparison of obesity related cardiometabolic risks
in diabetes type 1 and 2

Шенкова Н. Н., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А.,
Осипова Е. С., Гриценко О. В., Отт А. В.

54 Shenkova N. N., Veselovskaya N. G., Chumakova G. A.,
Osipova E. S., Gritsenko O. V., Ott A. V.

Прогнозирование риска субклинического атеросклероза
брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением

Risk prediction for subclinical atherosclerotic lesion
of brachiocephalic arteries in obese women

Саидов М. З., Маммаев С. Н., Абдуллаев А. А.,
Арапханова Т. Б., Израйлова Г. Р.
Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы и связь с вазопрессорами
при эссенциальной артериальной гипертензии
в дагестанской популяции

61 Saidov M. Z., Mammaev S. N., Abdullaev A. A.,
Arapkhanova T. B., Izraylova G. R.
Renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphism
and relation with vasopressors in essential hypertension
among Dagestan inhabitants

Чистякова М. В., Говорин А. В., Радаева Е. В.
Возможности прогнозирования развития легочной
гипертензии у больных вирусным циррозом печени

70 Chistyakova M. V., Govorin A. V., Radaeva E. V.
Opportunities for prediction of pulmonary hypertension
development in patients with viral liver cirrhosis

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Чумакова Г. А., Покутнев А. П., Веселовская Н. Г.
Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением

75 Chumakova G. A., Pokutnev A. P., Veselovskaya N. G.
Specifics of myocardial infarction in obesity

Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А., Дружилов М. А.,
Веселовская Н. Г.
Роль количественной эхокардиографической оценки
эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением
в клинической практике

81 Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A., Druzhilov M. A.,
Veselovskaya N. G.
Clinical application of quantitative echocardiographic
assessment of epicardial fat tissue in obesity

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

NEW IN DIAGNOSTICS

Буренчев Д. В., Копылов Ф. Ю., Быкова А. А.,
Гамилов Т. М., Гогниева Д. Г., Симаков С. С.,
Василевский Ю. В.
Математическая модель прогнозирования кровотока
в экстракраниальных отделах брахиоцефальных
артерий на предоперационном этапе каротидной
эндартерэктомии

88 Burenchev D. V., Kopylov F. Yu., Bykova A. A.,
Gamilov T. M., Gognieva D. G., Simakov S. S.,
Vasilevsky Yu. V.
Mathematical modelling of circulation in extracranial
brachiocephalic arteries at pre-operation stage in carotid
endarterectomy

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Большедворская О. А., Протасов К. В., Батунова Е. В.,
Дворниченко В. В., Баторова Е. Р., Казанкова Е. Г.
Динамика биомаркеров повреждения миокарда после
внесердечных хирургических операций у больных
ишемической болезнью сердца на фоне приема
триметазидина МВ

93 Bolshedvorskaya O. A., Protasov K. V., Batunova E. V.,
Dvornichenko V. V., Batorova E. R., Kazankova E. G.
Myocardial damage biomarkers dynamics after extracardiac
surgery in coronary heart disease patients taking
trimetazidine MR

Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н.,
Пономарева А. И.
Эффективность комбинированной с анксиолитиком
антигипертензивной фармакотерапии у больных
с артериальной гипертензией и тревожными
расстройствами

99 Kovalev D. V., Skibitsky V. V., Kurzanov A. N.,
Ponomareva A. I.
The efficacy of antihypertensive treatment combination
with anxiolytics in hypertensives with anxiety disorder

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Барбараш О. Л.
Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация
миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд
кардиолога. Часть 1

105 Bezdenezhnykh N. A., Sumin A. N., Barbarash O. L.
Diabetes patient and myocardial revascularization from
the evidence guided perspective: cardiologist opinion.
Part 1

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Глубокоуважаемые коллеги!

Уже четвертый год Российский кардиологический журнал один тематический номер в году посвящает проблемам артериальной гипертензии и системных метаболических нарушений при ожирении и сахарном диабете, которые приводят к высокому сердечно-сосудистому риску и не только.

Разнообразие клинических вариантов артериальной гипертензии (АГ) делает научный поиск в этой области всегда интересным и значимым. Вы прочтете статьи о маскированной АГ, высоком нормальном артериальном давлении, особенностях суточного профиля артериального давления при его мониторинге, в том числе у пациентов с ревматоидным артритом, генетике АГ и другие.

За четыре года стало заметно меньше публикаций о метаболических нарушениях при самых разнообразных заболеваниях, в названии которых используется термин “метаболический синдром”. Приходит понимание, что этот кластер глобальных факторов риска может быть следствием висцерального ожирения. В январе 2017 года Американский колледж эндокринологов и Американская ассоциация клинических эндокринологов предложили вместо термина ожирения использовать новый термин “*Adiposity-Based Chronic Disease* (ABCD)”, который более точно отражает суть патофизиологических процессов при этом состоянии. Это очень важно, так как правильно расставляет акценты на причину и следствие. А значит, пришло понимание, как важно профилактировать и лечить ожирение. Это трудно, результат мы получим скорее всего не скоро. Во всем мире ожирение наряду с сахарным диабетом остаются наименее управляемыми факторами риска. В настоящее время ведется поиск простых методов выявления висцерального ожирения, поэтому диагностика эпикардального ожирения методом эхокардиографии привлекает все больше внимания. Вы прочтете статью

д.м.н., профессор
Чумакова Галина Александровна
д.м.н., профессор
Недогода Сергей Владимирович



Недогода С. В.



Чумакова Г. А.

о возможностях использования этого метода в клинической практике. Безусловно актуальными являются статьи о связи ожирения с риском развития атеросклероза, инфаркта миокарда, а также с поражением миокарда, которое обычно развивается вследствие его липотоксического повреждения и фиброза.

Сахарный диабет, как источник сердечно-сосудистых нарушений, всегда привлекал внимание кардиологов. А после завершения исследований LEADER (лираглутид), а также EMPA-REG OUTCOME и появления эмпаглифлозина в рекомендациях Европейского общества кардиологов, 2016, как средства для снижения сердечно-сосудистых рисков сахарного диабета, это внимание будет еще пристальней. В текущем номере также обсуждаются сердечно-сосудистые риски сахарного диабета типов 1 и 2, а также влияние сахарного диабета на тактику назначения и исходы реваскуляризации миокарда.

Благодарим всех авторов за актуальные, интересные, глубокие исследования и всех читателей за интерес к нашему журналу.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Великобритании описывают роль маркера репарации миокарда после инфаркта. Они использовали позитрон-эмиссионную томографию с ^{18}F -флуциклатидом (селективной “краской” для интегринового рецептора $\alpha_v\beta_3$). В регионах некроза миокарда потребление флуциклатида было усилено, причём только в местах острого события, но не кардиосклероза. Не было связи с размером инфаркта или выраженностью системного воспаления. Поглощение флуциклатида ассоциировалось с восстановлением функции миокарда. Авторы заключают, что такой метод визуализации может показать области репарации миокарда и даст возможность прогнозировать восстановление его функции.

(По данным: *Heart*, 2017)

Рабочая группа исследования IRIS FFR сообщает о результатах оценки фракционного потокового резерва (FFR) при коронарном атеросклерозе. Они включили в регистр 5,8 тыс пациентов с общим числом стенозов 8,7 тыс, из которых после оценки FFR реваскуляризация была выполнена на 2,2 тыс стенозах (для остальных — отложена). Наблюдение длилось 1,9 лет; собирались конечные точки типа MACE. Для отложенных стенозов риск MACE был значимым обратно связанным с данными FFR; для реваскуляризованных стенозов такой связи не было. Величина FFR 0,76 авторами называется как пороговая, выше которой различий по конечным точкам нет, тогда как при FFR <0,76 риск MACE значимо ниже в реваскуляризованных сосудах, чем в отложенных.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Американские авторы, Steinberg, et al. (2017) сравнивали результаты хирургического и транскатетерного протезирования клапана лёгочной артерии. В период с 2006 по 2014гг они наблюдали 145 больных, подвергнутых хирургическому протезированию (ХП) и 78 — транскатетерному (ТП). Смертность и существенная морбидность были зарегистрированы в группе ХП у 11,7% больных, в группе ТП — у 3,8%. Однако после многофакторного анализа только больший конечно-диастолический размер правого желудочка был предоперационным маркером, связанным с первичной конечной точкой: отношение рисков 1,013 на каждые 10 мл/м² увеличения. Авторы заключают, что существенной разницы между двумя методами нет.

(По данным: *Heart*, 2017)

Британскими авторами указывается на связь курения с развитием инфаркта миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST значительно более выраженную в молодом возрасте. Они провели анализ данных 1795 пациентов STEMI (73% мужчин), из которых 24,3% не курили

никогда, а 48,5% курили в настоящее время. При анализе по возрасту и статусу курения оказалось, что для лиц моложе 50 лет курение в настоящее время чревато более чем восьмикратным повышением риска развития ИМ (отношение рисков 8,47), тогда как в возрасте 50–65 лет ОР было 5,2; в возрасте старше 65 лет ОР=3,1.

(По данным: *Heart*, 2017)

Испанские авторы сообщают о реальной практике двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов после острого коронарного синдрома. Они использовали данные странового регистра EPICOR, рассмотрев особенности назначения антитромбоцитарных препаратов в течение 2 лет после выписки. Более половины пациентов продолжали получать ДАТ спустя 2 года, чаще она продолжалась при наличии дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска. Авторы заключают, что врачи, в основном, ставят на первый план тромботический риск, нежели риск кровотечения.

(По данным: *Cardiovasc Ther*, 2017)

Lundblad, et al. (2017) изучали особенности активности симпатoadреналовой системы у гомозиготных близнецов при неожиданных раздражителях и при трёхминутном мысленном арифметическом счёте. Были включены пары молодых близнецов-мужчин. Показано, что при раздражении активность симпатической системы детерминирована внешними факторами сильнее, чем генетическими. В отличие от базального тонуса симпатической системы, различия между близнецами при раздражении были столь же выражены, как в неродственных парах контроля.

(По данным: *Hypertension*, 2017)

Как оказалось в исследовании O'Neill, et al. (2017), опыт клинического центра по проведению чрескожного вмешательства не оказывает существенного влияния на 30-дневные исходы. Авторами были проанализированы данные 93 лечебных учреждений Уэльса и Англии в период 2007–2013гг. После многофакторного анализа (включая типы показаний к вмешательству) было обнаружено, что в центрах с небольшим числом вмешательств ежегодно (менее 200) нет тенденции к повышению смертности.

(По данным: *CV Quality & Outcomes*, 2017)

Турецкие авторы Murat, et al. (2017) изучили моноцитарно-лимфоцитарный состав в ткани артерии после коронарного стентирования. Отношение числа лимфоцитов к моноцитам оказалось обратно связано с развитием рестеноза после имплантации голометаллического стента, то есть, преобладание лимфоцитов более благоприятно, чем моноцитов.

(По данным: *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017)

МАСКИРОВАННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ, ВЫРАЖЕННОСТЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П.

Цель. Определить частоту выявляемости маскированной артериальной гипертензии (МАГ) у лиц молодого возраста, а также распространенность и выраженность кардиоваскулярных факторов риска с учетом гендерных различий.

Материал и методы. Проведено сплошное скринирующее исследование 512 молодых лиц в возрасте 19–30 лет из числа работников учреждений, без регламентированных факторов профессиональной вредности, из которых 82,4% — нормотоники и 17,6% пациенты с МАГ. Участникам исследования проводились клинико-лабораторные, инструментальные методы обследования, тест с 30-секундной задержкой дыхания.

Результаты. При оценке антропометрических данных — ИМТ, ОТ, ОБ были достоверно выше ($p < 0,005$) у лиц женского и мужского пола с МАГ. У мужчин с МАГ уровень “офисного” артериального давления (АД) имел тенденцию к более высоким показателям “офисного” систолического АД (САД), составляющего 130 [128;135] мм рт.ст., чем у женщин с МАГ с уровнем “офисного” САД 124 [120;130] мм рт.ст. и у “нормотоников” — 110 [100;120] мм рт.ст. У мужчин с МАГ чаще выявлялись кардиоваскулярные ФР — курение и дислипидемия в 6 раз чаще, чем у женщин с МАГ. Факт наследственной отягощенности превалировал среди мужчин с МАГ (85%) по сравнению с женщинами с МАГ (65%). У лиц с МАГ уровень физической активности по сравнению с “нормотониками” был в 2 раза ниже. Мужчины с МАГ чаще досаливали уже приготовленную пищу (57%) и употребляли колбасные изделия (61%), а также чаще потребляли алкогольные напитки.

Заключение. Выявляемость МАГ среди молодых мужчин составляет 9,6% и 8% среди молодых женщин. У молодых лиц с МАГ по сравнению с “нормотониками” чаще определяются кардиоваскулярные факторы риска, поражение органов-мишеней, нарушения пищевого поведения. 30-ти летний риск развития атеросклеротических ССЗ у молодых мужчин с МАГ был более чем 6 раз и у молодых женщин почти в 5 раз выше, чем у “нормотоников” такого же возраста.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-7-12>

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, лица молодого возраста, кардиоваскулярные факторы риска, прогноз.

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Лямина Н. П. * — д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Наливаева А. В. — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Сенчихин В. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории артериальной гипертензии, Липчанская Т. П. — к.м.н., н.с. лаборатории артериальной гипертензии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lyana_n@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 22.01.2016

Рецензия получена 24.02.2016

Принята к публикации 02.03.2016

MASKED HYPERTENSION IN YOUNG PERSONS: PREVALENCE, SIGNIFICANCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND PROGNOSIS BY GENDER DIFFERENCES

Lyamina N. P., Nalivaeva A. V., Senchikhin V. N., Lipchanskaya T. P.

Aim. To evaluate the prevalence of masked arterial hypertension (MAH) in young persons, as the prevalence and significance of cardiovascular risk factors, taken gender differences.

Material and methods. A coverage screening study of 512 young persons age 19–30 y.o. was done, from institutional workers, with no specific professional harm exposures, of those 82,4% — normotonic and 17,6% have MAH. The participants underwent clinical laboratory and instrumental investigations, 30-second breath stop test.

Results. In anthropometric measures, body mass index, waist circumference, hips volume were significantly higher ($p < 0,005$) in men and women with AHT. In men with MAH blood pressure (BP) level showed tendency to higher office systolic BP (SBP) as 130 [128;135] mmHg, than in women SBP 124 [120;130] mmHg and normotonics SBP 110 [110;120] mmHg. In men with MAH there were cardiovascular risk factors more common — smoking, dyslipidemia 6 times more prevalent than in women with MAH. The fact of inheritance predominated in MAH men (85%) comparing to MAH women (65%). In MAH the level of physical activity comparing to normotonics was

2 times lower. Men with MAH used to add table salt to their meals (57%) and ate sausages (61%), as took alcohol beverages.

Conclusion. The prevalence of MAH among young males is 9,6% and 8% in young females. In young persons with MAH comparing to normotonics, cardiovascular risk factors are found more commonly, as food-related behavior disorders and target organ damage. Thirty-year risk of atherosclerotic CVD in young men with MAH was >6 times and in women >5 times higher than in normotonics of the same age.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-7-12>

Key words: masked arterial hypertension, young persons, cardiovascular risk factors, prognosis.

V.I. Razumovskiy Research Institute of Cardiology of Saratov Medical University, Saratov, Russia.

Высокая распространенность “болезней цивилизации” и неблагоприятного образа жизни среди лиц молодого возраста является не только значимой медицинской, но также социальной и экономиче-

ской проблемой современного государства [1]. Согласно прогнозам крупных исследований, проведенных в разных странах, заболевания сердечно-сосудистой системы, занимающие лидирующие

позиции в структуре смертности, к 2020г достигнут своего общемирового значения [2].

Не оставляют сомнений доказанное негативное влияние на сердечно-сосудистый прогноз повышенных цифр артериального давления (АД). На фоне высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди населения (44% — согласно эпидемиологии и контролю АГ в России) [3] стала четко проследиваться тенденция к увеличению доли лиц молодого возраста в структуре АГ с распространенностью последней в возрастном диапазоне от 18 до 30 лет, составляющей от 3,4% до 40,7% [4, 5]. Достаточно широкий диапазон распространенности АГ среди лиц молодого возраста объясняется низким уровнем ее своевременного диагностирования и выявления [2, 5]. Ряд исследователей и авторов связывают “омоложение” АГ с ранним ростом среди молодых людей и детей “нездорового стиля жизни”, включающего отношение к курению и алкоголю, малоподвижный образ жизни, эмоциональную лабильность, нарушение культуры питания и, соответственно, факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 4, 5].

Вышеописанные ФР и поведенческие особенности в молодом возрасте способствуют быстрому росту распространенности в клинической практике среди лиц в возрасте от 18 до 39 лет ССЗ, в том числе маскированной формы АГ (МАГ) [2, 6]. Распространенность МАГ в популяции в среднем составляет от 4,4% до 17% [6-12] и нередко сопровождается опасным, бессимптомным поражением органов-мишеней и кардиоваскулярным прогнозом [6-8, 10-11].

Данный факт потребовал изменить отношение современного медицинского и научного сообщества и провести переоценку основных аспектов развития и профилактических мероприятий к проблеме МАГ среди молодых лиц [2].

Цель исследования: определить частоту выявления МАГ у лиц молодого возраста, а также распространенность и выраженность поведенческих ФР с учетом гендерных различий.

Материал и методы

Сплошное скринирующее исследование проведено у 512 молодых лиц в возрасте 19-30 лет из числа работников пяти учреждений, без регламентированных факторов профессиональной вредности, и студентов старших курсов высших учебных заведений. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института кардиологии ГБОУ ВПО “СГМУ им. В.И. Разумовского” Минздрава России г. Саратова и было выполнено в соответствии со стандартом Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом учреждения. До включения в исследование у всех участников было получено письмен-

ное информированное согласие. Участниками исследования были 512 лиц молодого возраста от 19 до 30 лет мужского и женского пола с офисными цифрами АД <140/90 мм рт.ст., не имеющие каких-либо жалоб и ССЗ в анамнезе.

В исследование не включались лица с верифицированной сопутствующей патологией, сахарным диабетом, врожденными особенностями развития, беременные, женщины, использующие гормональную терапию и пероральную контрацепцию, а также люди, профессионально занимающиеся спортом.

Лица, участвующие в исследовании, заранее оповещались о дате визита в клинику и получали индивидуальные рекомендации о поведении на протяжении времени до обследования. Всем рекомендовалось на протяжении 72 ч до проведения обследования воздерживаться от приема алкоголя и, при возможности, лекарственных препаратов, кроме приема препаратов экстренной помощи, от интенсивных физических нагрузок, курения и употребления стимулирующих и тонизирующих напитков и других факторов, способствующих повышению АД, как минимум, в день проведения обследования.

Участникам исследования проводился комплекс клиничко-лабораторных и инструментальных методов обследования для выявления возможных кардиоваскулярных ФР, поражения органов-мишеней.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза с выявлением ФР АГ [6], оценку жалоб, физикальный осмотр, осмотр офтальмолога, а также клиническое интервьюирование с использованием основного и расширенного модулей инструмента STEPS ВОЗ (v 2.0).

Инструментально-лабораторное исследование включало определение тощакового уровня глюкозы, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), мочевой кислоты, полной липидограммы (сыровоточного уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП), экспресс-тест для определения микроальбуминурии, электрокардиографию в 12 стандартных отведениях (ЭКГ), доплер-эхокардиографическое исследование (доплер-ЭхоКГ).

Всем лицам, участвующим в исследовании, выполнялось определение “офисного” уровня АД аускультативным методом согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013г [6].

Тест с добровольной 30-секундной задержкой дыхания и суточное мониторирование АД проводился всем обследуемым с уровнем “офисного” АД <140/90 мм рт.ст. для выявления МАГ [7, 8, 12]. Обследуемые непосредственно перед проведением пробы отдыхали на протяжении 30 минут в положении сидя, за 2 часа не принимали тонизирующих и стимулирующих напитков и лекарственных препара-

Таблица 1

Антропометрические данные у обследуемых

Параметры	Лица женского пола с МАГ	Лица мужского пола с МАГ	Нормотоники	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks, p
Возраст, лет	21 [19,5;25]	21 [19;22]	21 [19;25]	0,4968
Вес, кг	63 [57;75,5]	74,5 [67;95]	56 [52;62,1]	0,00001
ИМТ, кг/м ²	23,4 [20,7;24,5]	23,5 [21,9;26,6]	21,1 [19,4;22,8]	0,0001
ОТ, см	74 [66;83]	79 [76;88]	68 [64;72,5]	0,00001
ОБ, см	100 [93;105,5]	98 [96;110]	94 [91;99]	0,0007

Примечание: результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks.

ратов, воздерживались от интенсивных физических нагрузок, курения и других факторов, способствующих повышению АД. Тест задержки дыхания проводился медицинским персоналом согласно методике [7, 8, 12]. Исходный уровень АД измеряли у лиц не менее двух раз в положении сидя. Затем проводилась 30-секундная задержка дыхания с помощью носового зажима. Манжету сфигмоманометра накачивали до давления, превышающего систолическое АД непосредственно перед завершением 30-секундной задержки дыхания, и измеряли АД сразу после завершения теста. Таким образом, значения АД измерялись в течение первых нескольких секунд после задержки дыхания. Результат теста с добровольной 30-секундной задержкой дыхания считался положительным при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и отрицательным при значении АД $< 140/90$ мм рт.ст.

Тест задержки дыхания расценивался как положительный, если уровень АД был $> 140/90$ мм рт.ст., и как отрицательный, если АД составляло $< 140/90$ мм рт.ст.

После выполнения теста задержки дыхания, всем обследуемым лицам через сутки проводилось 24-часовое суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в амбулаторных условиях для верификации, подтверждения/исключения диагноза АГ. В день проведения СМАД пациенты соблюдали их обычную повседневную активность. В процессе проведения мониторинга уровень АД регистрировался с 15-минутными интервалами и во время дня с 30-минутными интервалами в ночное время суток. Анализировались среднее значение АД и вариабельность АД за сутки, среднее значение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневные и ночные часы, а также среднее значение вариабельности САД и ДАД в соответствующий период суток. Наличие АГ определялось по общепринятым критериям при среднем дневном САД ≥ 135 мм рт.ст., или среднем дневном ДАД ≥ 85 мм рт.ст., или среднем ночном САД ≥ 120 мм рт.ст., или среднем ночном ДАД ≥ 70 мм рт.ст. [6].

Диагностика МАГ проводилась на основании существующих критериев Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013: сочетание у пациента нормальных значений офисного АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) и повышенных значений АД

по результатам СМАД [6], а также положительного теста с задержкой дыхания.

Для анализа клинических особенностей на основе проведенного комплекса клиничко-лабораторных и инструментальных методов обследования были сформированы следующие группы лиц молодого возраста: “нормотоники” 422 человека (82,4%), средний возраст 21 [19;25] год; и лица с МАГ 90 человек (17,6%), из которых 8% составляли лица “женского пола с МАГ”, средний возраст 21 [19,5;25] год; и 9,6% — лица “мужского пола с МАГ”, средний возраст 21 [19,5;22] год.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов STATISTICA 7.0, StatSoft Inc.; Excel Microsoft Office 2010, версия 14.0. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова, с учетом показателей эксцесса и симметричности. Средние значения количественных признаков представлены в виде медианы и квартильного разброса (нижний квартиль; верхний квартиль). Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием H критерия Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks and Median Test, U критерия Манна-Уитни для количественных переменных, и Хи квадрат для качественных.

Результаты и обсуждение

Полученные данные по распространенности МАГ в представленной выборке составили 17,6%, из них 9,6% составили лица мужского пола и 8% — лица женского пола. Полученные нами показатели отражали тенденцию, установленную в ранних клинических исследованиях — по данным Vanegas JR, et al. распространенность МАГ достоверно выше у лиц мужского пола по сравнению с женщинами [10].

В ходе обработки данных установлено, что во всех группах различий по возрасту между пациентами не было (табл. 1).

При оценке антропометрических данных признаков метаболического синдрома и ожирения выявлено не было, однако ИМТ был достоверно выше ($p < 0,005$) у лиц женского и мужского пола с МАГ, так же, как и объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ) (табл. 1).

Сравнительный анализ уровня “офисного” АД определил статистически достоверные различия

Таблица 2

Уровень “офисного” АД у обследуемых

Параметры	Лица женского пола с МАГ	Лица мужского пола с МАГ	Нормотоники	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks, p
САД, мм рт.ст.	124 [120;130]	130 [128;135]	110 [100;120]	0,00001
ДАД, мм рт.ст.	80 [80;85]	80 [80;85]	70 [65;78]	0,00001
Пульсовое АД, мм рт.ст.	40 [39;50]	50 [45;50]	40 [35;45]	0,0002
Среднее гемодинамическое АД, мм рт.ст.	96,7 [93,3;97,7]	97,7 [96,7;99,3]	84 [78,3;90]	0,00001
Частота сердечных сокращений, уд./мин	72 [66;80]	70 [68;78]	68 [63;75]	0,0153

Примечание: результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks.

Таблица 3

Лабораторные показатели у обследуемых

Параметры	Лица женского пола с МАГ	Лица мужского пола с МАГ	Нормотоники	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks, p
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,85;5,25]	5 [4,5;5,25]	4,7 [4,2;5,5]	0,6378
Креатинин, мкмоль/л	76 [71,5;81]	99 [92,5;100,5]	72 [66;80]	0,00001
СКФ, мл/мин	121,7 [111,8;129,9]	89,4 [86,5;93,4]	96,4 [85,5;117,8]	0,0096
Мочевая кислота, мкмоль/л	165 [149;182]	147 [133;203,5]	171 [140;188]	0,9568
Общий холестерин, мг/дл	159 [148,5;171]	189,5 [164,75;198,5]	146 [131;159]	0,00001
Триглицериды, мг/дл	68 [58;72,5]	74 [62,5;82,25]	63 [58;73]	0,1557
ЛПВП, мг/дл	49 [45,5;59]	47,5 [43,5;50,25]	52 [49;59]	0,0302
ЛПНП, мг/дл	99 [83,5;104]	107,5 [82;113]	100 [91;111]	0,5725

Примечание: результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks.

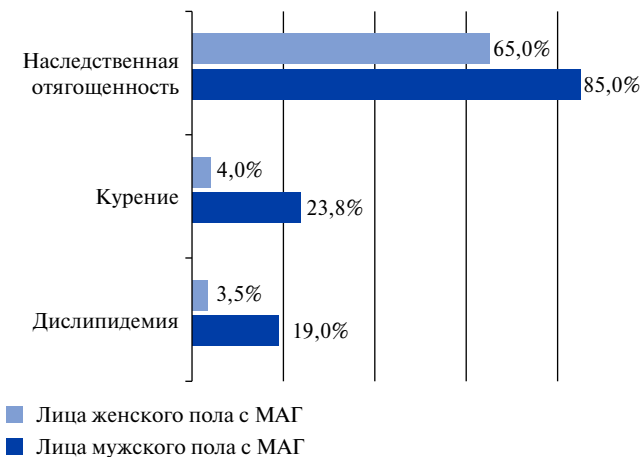


Рис. 1. Кардиоваскулярные ФР у обследуемых.

относительно “нормотоников” и пациентов с МАГ по САД и по ДАД как у молодых мужчин, так и у молодых женщин ($p < 0,005$). При этом клинически важным был факт, что у мужчин с МАГ уровень “офисного” АД имел тенденцию к более высоким показателям “офисного” САД — 130 [128;135] мм рт.ст., чем у женщин с МАГ — уровень “офисного” САД — 124 [120;130] мм рт.ст. и у “нормотоников” — 110 [100;120] мм рт.ст. (табл. 2).

Не менее важным фактом явилась оценка соотношения показателей цифр оптимального и нормального “офисного” АД с высокими нормальными циф-

рами “офисного” АД среди лиц с МАГ. Высокие нормальные цифры “офисного” АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.) чаще встречались у мужчин с МАГ в 67% случаев, против 48% у женщин, а оптимальные (< 120 и < 80 мм рт.ст.) и нормальные (120-129 и/или 80-84 мм рт.ст.) цифры “офисного” АД — у 52% женщин с МАГ, против 33% у мужчин.

У молодых мужчин с МАГ чаще выявлялись такие важные ФР ССЗ, как дислипидемия — почти в 6 раз чаще, а также наследственная отягощенность. Факт наследственной отягощенности превалировал среди лиц мужского пола с МАГ (85%) по сравнению с лицами женского пола с МАГ (65%) (рис. 1).

Более высокие показатели ЛПНП 107,5 [82;113] мг/дл и триглицеридов 74 [62,5;82,25] мг/дл отмечались у мужчин с МАГ по сравнению с женщинами с МАГ и “нормотониками”, однако эти значения не достигали степени статистической значимости. Дислипидемия по общему холестерину диагностировалась у лиц мужского пола (189,5 [164,75;198,5] мг/дл) с МАГ с высоким уровнем достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с референсными значениями данного показателя у лиц женского пола (159 [148,5;171] мг/дл) с МАГ и “нормотоников” (146 [131;159] мг/дл) (табл. 3).

Было выявлено, что лица женского пола с МАГ имели определенные особенности гинекологического анамнеза в виде раннего начала менструаций (у 21,4% обследуемых лиц женского пола возраст менархе — до 11 лет), а также более высокие показате-

Таблица 4

Уровень физической активности у обследуемых

Уровень физической активности	Лица женского пола с МАГ	Лица мужского пола с МАГ	Нормотоники
Низкая, %	67	48,5	23,5
Средняя, %	24	41,0	57,0
Высокая, %	9	10,5	19,5

Примечание: результаты представлены в виде абсолютного числа (% от общего числа).

Таблица 5

Особенности пищевых “привычек” у обследуемых

Особенности “привычек” питания	Лица женского пола с МАГ	Лица мужского пола с МАГ	Нормотоники
Особенности питания			
Досаливают уже приготовленную пищу	43%	57%	47%
Употребление колбасных изделий (1 раз в день или 2 раза в неделю)	30%	61%	17,9%
Употребление солений (1 раз в день или 2 раза в неделю)	31%	33%	39%
Распространенность и характеристика выраженности потребления алкоголя			
Употребляют пиво	21%	42%	43,5%
Употребляют пиво 1 раз в неделю	4%	19%	9,1%
Употребление пива за 1 прием, мл	500 [500;750]	500 [300;1000]	500 [500;550]
Употребляют сухое вино	4%	14%	9,2%
Употребляют сухое вино за 1 прием, мл	150 [100;150]	500 [350;500]	100 [100;200]

Примечание: результаты представлены в виде абсолютного числа (% от общего числа).

тели ИМТ, объема талии и объема бедер по сравнению с “нормотониками”, и практически сравнимые антропометрические показатели с лицами мужского пола с МАГ (табл. 1). Ранний возраст менархе, как известно, свидетельствует о сбое нормальной регуляции и работы эндокринной системы, а также о нарушении гормонального фона при стрессовых ситуациях уже в молодом возрасте, что, в свою очередь, способствуют дисбалансу вегетативной нервной системы с преобладанием гиперсимпатикотонического типа вегетативной реактивности, развитию метаболических нарушений, запуская каскад по развитию АГ у женщин уже в молодом возрасте.

Тенденции среди обследуемых групп с МАГ и “нормотоников” по дополнительным лабораторным показателям, снижению СКФ у лиц с МАГ также не достигала степени статистической значимости, как и другие биохимические показатели ФР.

Определенные характерные черты были получены при исследовании поведенческих ФР и привычек образа жизни: курения, особенностей питания, уровня физической активности.

У молодых мужчин с МАГ курение выявлялось почти в 6 раз чаще (23,8%), чем у женщин молодого возраста с МАГ (4%) (рис. 1). Важно отметить ранний возраст начала курения среди мужчин с МАГ, составляющий 16,6 [15;17] лет по медиане и по квартильному разбросу, а количество выкуранных сигарет в сутки — 8,5 [4;15].

Уровень физической активности у лиц женского пола с МАГ был в 1,5 и более раз ниже, чем у молодых

мужчин с МАГ (табл. 4). Общей особенностью являлось то, что у лиц с МАГ уровень физической активности по сравнению с “нормотониками” был почти в 2 раза ниже.

Определенное место при исследовании поведенческих ФР заняли особенности пищевого поведения обследуемых групп. Известно, что метаболические нарушения, возникающие в результате особенностей “неправильного” питания, являются одними из прогностических ФР развития сердечно-сосудистых событий при АГ [6]. Пищевые “привычки” у молодых лиц с МАГ по сравнению с “нормотониками” имеют свои особенности. Выявлено, что мужчины с МАГ чаще досаливали уже приготовленную пищу (в 57% случаев), чем “нормотоники” (47%) и женщины с МАГ (43%). Следует отметить также, что лица мужского пола с МАГ в 2 раза чаще употребляли колбасные изделия по сравнению с лицами женского пола с МАГ, и более чем в 3 раза по сравнению с “нормотониками” (табл. 5). Данный факт свидетельствует об избыточном потреблении в рационе консервантов и, соответственно, поваренной соли, которая, как известно, запускает периферический компонент патогенеза АД в виде водно-солевой нагрузки [13]. Роль солевой нагрузки и уровень порога чувствительности к соли в последние годы активно исследуется у пациентов с АГ, с целью уточнения их роли в развитии АГ. Интересные данные по потреблению поваренной соли были получены в одном из японских исследований, которые показывают, что в семьях, где часто готовят пищу женщины с приобретенным

измененным порогом чувствительности к соли, мужчины (мужья и сыновья) чаще страдают МАГ [13].

При сравнении употребления легких алкогольных напитков установлено, что мужчины с МАГ употребляли сухое вино в 3,5 раза чаще, чем женщины с МАГ и чем “нормотоники”. Среди лиц мужского пола с МАГ также отмечена более высокая разовая доза употребления сухого вина (в 3,5 раза больше) — 500 мл, чем среди лиц женского пола с МАГ (150 мл) и “нормотоников” (100 мл). Установлено, что пиво употребляли одинаково как лица мужского пола с МАГ, так и “нормотоники”, но при этом лица женского пола с МАГ в 2 раза меньше, хотя кратность приема была наиболее высокой среди лиц мужского пола с МАГ, по сравнению с лицами женского пола с МАГ и “нормотониками” (табл. 5).

Согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013г всем лицам с МАГ проводилось обследование с целью выявления возможного поражения органов-мишеней. По результатам обследования микроальбуминурия определялась у 75% женщин с МАГ и у 70% мужчин с МАГ. При проведении доплер-ЭхоКГ диастолическая функция левого желудочка была определена у 23% лиц мужского пола с МАГ и у 17% лиц женского пола с МАГ. Также более высокие показатели по выявляемости ангиопатии сосудов сетчатки были отмечены у лиц мужского пола с МАГ, составляющие 25% против 20% у лиц женского пола.

Полученные нами результаты согласуются с данными ряд авторов, показывающих более высокий процент распространенности ФР ССЗ и “предикторов” МАГ среди мужчин: курение, мужской пол, “неблагоприятный стиль жизни” [10–11, 14].

Объективная оценка сердечно-сосудистого риска у молодых лиц всегда представляла трудности у исследователей из-за высоких погрешностей и недооценки

риска. Учитывая данный факт, согласно “Рекомендациям Американского колледжа кардиологии/Американской Ассоциации сердца по оценке сердечно-сосудистого риска у молодых лиц” в 2013 году был предложен алгоритм оценки пожизненного 30-летнего сердечно-сосудистого риска у лиц данной категории. При прогнозировании риска развития атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний у лиц мужского и женского пола с МАГ, а также у “нормотоников” был использован данный калькулятор “Lifetime ASCVD Risk” [15]. Тридцатилетний риск развития атеросклеротических ССЗ, согласно прогностической шкале расчета “Lifetime ASCVD Risk”, был выше у лиц мужского пола с МАГ и составлял 50%, а у лиц женского пола с МАГ — 39%, однако был выше, чем у “нормотоников” (8%) [16].

Заключение

По результатам проведенного исследования МАГ выявлялась в молодом возрасте у лиц мужского пола чаще, чем у молодых женщин.

У молодых мужчин с МАГ по сравнению с молодыми женщинами, имеющими МАГ, чаще определялись кардиоваскулярные ФР: более высокие показатели по уровню наследственной отягощенности по ССЗ (на 20% превышающие, чем у женщин с МАГ), курению и дислипидемии, а также более низкой физической активности. Отклонения от здорового образа жизни и погрешности в питании значительно преобладали среди лиц мужского пола с МАГ по сравнению с “нормотониками”.

Тридцатилетний риск развития атеросклеротических ССЗ, согласно прогностической шкале расчета “Lifetime ASCVD Risk”, у молодых лиц с МАГ был выше более чем в 6 раз у мужчин и почти в 5 раз у молодых женщин, чем у “нормотоников” такого же возраста.

Литература

1. Maroszynska-Dmoch EM, Wozakowska-Kaplon B. Coronary artery disease in young adults: clinical and angiographic characterization. A single centre study. *Polish Heart Journal*. 2015; 1-17.
2. Battistoni A, Canichella F, Pignatelli G, et al. Hypertension in Young People: Epidemiology, Diagnostic Assessment and Therapeutic Approach. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015; 22(4): 381-8.
3. Chazova IE, Zhernakova JuV, Oshhepkova EV, et al. Prevalence of cardiovascular diseases risk factors in the Russian population of arterial hypertension patients. *Kardiologiya*. 2014; 54(10): 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 54(10): 4-12).
4. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, et al. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*. 2011; 342: d643.
5. Reddy VS, Jacob GP, Ballala K, et al. A study on the prevalence of hypertension among young adults in a coastal district of Karnataka, South India. *International J. of Healthcare and Biomedical Research*. 2015; 3(3): 32-9.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2014; 1(105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1(105): 7-94).
7. Lyamina NP, Lyamina SV, Senichin VN, et al. Functional test on latent arterial hypertension detection in young adults. *Kardiologiya*. 2011; 51(4): 28-30. Russian (Лямина Н.П., Лямина С.В., Сенчихин В.Н. и др. Функциональная проба для выявления латентной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Кардиология*. 2011; 51(4): 28-30).
8. Lyamina NP, Smit ML, Nalivaeva AV, et al. Prognostic value of 30-sec breath hold test in diagnostics of masked arterial hypertension in young adults. 2015; 9: 63-7. Russian (Лямина Н.П., Смит М.Л., Наливаева А.В. и др. Прогностическая ценность теста 30-секундной задержки дыхания в диагностике маскированной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Фарматека*. 2015; 9: 63-7).
9. Muntner P, Lewis CE, Diaz K, et al. Racial differences in abnormal ambulatory blood pressure monitoring measures: Results from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J. Hypertens*. 2015; 28(5): 640-8.
10. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J. Hypertens*. 2007; 25: 2193-8.
11. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J. Am Coll Cardiol*. 2005; 46(3): 508-15.
12. Lyamina NP, Smith ML, Lyamina SV, et al. Pressor response to 30-s breathhold: a predictor of masked hypertension. *J. Blood Press*. 2012; 21(6): 372-6.
13. Michikawa T, Nishiwaki Y, Okamura T, et al. The taste of salt measured by a simple test and blood pressure in Japanese women and men. *Hypertension Research*. 2009; 32: 399-403.
14. Dimitris P, Papadopoulos MD, Thomas K, et al. Masked Hypertension Definition, Impact, Outcomes: A Critical Review. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007; 9(12): 956-63.
15. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. *Circulation*. 2014; 129: 49p.
16. http://tools.acc.org/LLD/ascvd_risk_estimator/index.html

МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Медведев И. Н.

Цель. Оценить возможности лечебного комплекса из немедикаментозного воздействия и симвастатина в плане его влияния на нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов артериальной гипертензией и дислипидемией.

Материал и методы. В исследование включено 55 больных с артериальной гипертензией 1-2 степени с дислипидемией IIb типа, риск 4, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования.

Результаты. Одновременное применение немедикаментозного воздействия и симвастатина при артериальной гипертензии с дислипидемией оптимизирует липидный состав плазмы за 12 нед., липидный состав эритроцитов, перекисное окисление липидов в жидкой части крови и красных кровяных тельцах за 6 нед. Назначение немедикаментозного воздействия и симвастатина наблюдаемым больным нормализует у них цитоархитектонику и спонтанную агрегацию эритроцитов за 6 нед. терапии, сохраняя достигнутые результаты как минимум в течение последующих 98 нед. лечения.

Заключение. Комплексное применение немедикаментозного лечения и симвастатина нормализует у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией микрореологические свойства эритроцитов за 6 нед.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, агрегация, цитоархитектоника, эритроциты, симвастатин, гиполипидемическая диета, дозированные физические нагрузки.

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

Медведев И. Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры социальной работы, культуры и социального права.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ilmedv1@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — ацилгидроперекиси, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ОФЛ — общие фосфолипиды, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

Рукопись получена 07.03.2016

Рецензия получена 08.04.2016

Принята к публикации 15.04.2016

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 13–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-13-17>

MICRORHEOLOGY OF ERYTHROCYTES IN ARTERIAL HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA WITH A COMPLEX HYPOLIPIDEMIC TREATMENT

Medvedev I. N.

Aim. To evaluate the applicability of a complex of non-medication treatment and simvastatin in hypertension and dyslipidemia management, from perspective of disordered rheological properties of erythrocytes.

Material and methods. Totally, 55 hypertensive patients included, with 1-2 grade of hypertension and IIb type dyslipidemia, risk 4, middle age. Controls were 26 healthy persons of the same age. The biochemical, hematological and statistical methods were applied.

Results. Simultaneous application of non-drug treatment and simvastatin in arterial hypertension with dyslipidemia does make optimal the lipid profile of plasma in 12 weeks, and lipid content of erythrocytes, lipids peroxidation of the liquid blood and red blood cells — in 6 weeks. Prescription of non-drug management and simvastatin to the studied patients does normalize their cytoarchitectonics and spontaneous erythrocyte aggregation in 6 weeks of treatment, having retained the results for at least the following 98 weeks of treatment.

Conclusion. Complex application of non-medication treatment and simvastatin does normalize erythrocyte microrheologic properties for 6 weeks in hypertension patients with dyslipidemia.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 13–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-13-17>

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, aggregation, cytoarchitectonics, erythrocytes, simvastatin, hypolipidemic diet, exercises.

Kursk Institute of Social Education (branch) of Russian State Social University, Kursk, Russia.

Несмотря на серьезные усилия медицинского сообщества в России и развитых странах мира, артериальная гипертензия (АГ) остается весьма распространенной, поражая до 30% населения [1]. АГ, сама по себе являющаяся серьезным фактором риска развития атеросклероза, в последние годы все чаще сопровождается дислипидемией [2, 3], что еще более увеличивает риск развития и прогрессирования поражения сосудов и наступления эпизодов тромботических осложнений любой локализации [4, 5].

Серьезное значение в формировании тромбофилии имеют ухудшения реологических свойств крови за счет нарушения микроциркуляторных свойств

наиболее многочисленной популяции форменных элементов крови — эритроцитов [6]. Замечено, что при АГ с метаболическими нарушениями отмечается перегруженность мембран клеток крови, в т.ч. эритроцитов, холестерином, сочетающаяся с активацией в них перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушением поверхностной геометрии и повышением их агрегационной способности, негативно сказывающихся на реологических свойствах крови в целом [7].

Есть сведения о влиянии отдельных гиполипидемических средств на микрореологические свойства клеток крови, в т.ч. эритроцитов, у лиц с АГ и дислипидемией [8, 9]. В тоже время, остаётся слабо изучен-

ным вопрос о влиянии на реологические особенности эритроцитов у больных АГ с дислипидемией сочетания гиполипидемических препаратов с различными немедикаментозными воздействиями, способными улучшать липидный обмен — гиполипидемической диетой и различными видами физических нагрузок. Потому представляется актуальной оценка наиболее активных статинов, и в частности, симвастина в сочетании с немедикаментозным лечением в плане воздействия на микрореологические свойства эритроцитов.

Цель работы — оценить возможности лечебного комплекса из немедикаментозного воздействия и симвастина в его влиянии на нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов АГ и дислипидемией.

Материал и методы

В исследование включено 55 больных с АГ 1-2 степени с дислипидемией IIb типа, риск 4, среднего возраста ($52,6 \pm 2,1$ года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста.

Концентрация общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) оценивалась энзиматическим колориметрическим методом наборами “Витал Диагностикум”. ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором “Ольвекс Диагностикум” энзиматическим колориметрическим методом. Содержание общих липидов оценивали набором “Эрба-Русс”. Общие фосфолипиды сыворотки (ОФЛ) крови оценивали по содержанию в них фосфора с последующим установлением соотношения в плазме ХС/ОФЛ. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда В. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности рассчитывали как содержание ТГ/2,2. Состояние полученных показателей липидного обмена рассматривали в соответствии с Российскими рекомендациями. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле: $(\text{ХС общий} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Определение дислипидемии велось согласно классификации Фредриксона с дополнениями комитета экспертов ВОЗ.

Интенсивность ПОЛ в плазме оценивали по содержанию в ней тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором “Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП). В работе определяли уровень антиокислительной активности жидкой части крови [10].

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах у всех наблюдаемых количественно оценено содержание холестерина при помощи энзиматического колориметрического метода набором “Витал Диагностикум” и общих фосфолипидов по содержанию в них фосфора с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Уровень ПОЛ в эритроцитах определяли по количеству в красных кровяных тельцах малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты и АГП после их отмытия и ресуспендирования. В эритроцитах определялась активность каталазы и супероксиддисмутазы [10].

В работе проведено определение в крови обследованных количества патологических и нормальных форм эритроцитов с использованием световой фазово-контрастной микроскопии клеток. Производился расчет индекса трансформации, индекса обратимой трансформации, индекса необратимой трансформации, индекса обратимости [11].

Выраженность агрегации эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов. Рассчитывались средний размер агрегата, показатель агрегации, процент неагрегированных эритроцитов [11].

Всем больным для устранения дислипидемии назначался препарат симвастин в дозе 20 мг на ночь в сочетании с гиполипидемической диетой и комплексом дозированных, индивидуально подобранных и посильных физических нагрузок [12]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 6, 12, 18, 52 и 104 нед. терапии. Гиполипидемическое воздействие проводилось на фоне постоянного приема больными эналаприла 10 мг 2 раза в сутки. Статистическая обработка полученных результатов велась t-критерием Стьюдента.

Результаты

В результате применения комплексного лечения у больных АГ с дислипидемией достигнута быстрая положительная динамика показателей липидного спектра крови и ПОЛ плазмы. Уже через 6 нед. терапии у пациентов найдено достоверное снижение выраженности дислипидемии, купирующейся через 12 нед. наблюдения (ХС плазмы составил $4,3 \pm 0,03$ ммоль/л, ТГ $1,66 \pm 0,04$ ммоль/л, при этом ХС ЛПНП и ХС ЛПВП составили $1,83 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,72 \pm 0,05$ ммоль/л, соответственно). Это сопровождалось нормализацией интенсивности ПОЛ плазмы к 6 нед. лечения. В результате 6 нед. проведенной терапии было достигнуто усиление антиоксидантной активности плазмы на 31,1% при достижении концентраций АГП плазмы ($1,43 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл) и ТБК-активных соединений ($3,55 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл), характерных для контроля.

Количества ХС и ОФЛ в мембранах красных кровяных телец уже спустя 6 нед. комплексного лечения нормализовались, составив $1,04 \pm 0,008$ мкмоль/10¹² эр., $0,74 \pm 0,016$ мкмоль/10¹² эр., соответственно, обусловив полную оптимизацию градиента ХС/ОФЛ в мем-

Таблица 1

**Цитоархитектоника и агрегация эритроцитов у больных
на фоне сочетанного применения немедикаментозного воздействия и симвастатина**

Показатели	Комплексное лечение, n=55, M±m						Контроль, n=26, M±m
	Исход	6 нед.	12 нед.	18 нед.	52 нед.	104 нед.	
Дискоциты, %	69,3±0,18**	82,5±0,20	82,3±0,18	82,4±0,13	82,5±0,14	82,7±0,10	82,2±0,27
Обратимо измененные эритроциты, %	18,0±0,22**	11,2±0,13	11,3±0,10	11,3±0,23	11,2±0,19	11,1±0,15	11,4±0,20
Необратимо измененные эритроциты, %	12,7±0,20**	6,3±0,11	6,4±0,13	6,3±0,16	6,3±0,20	6,2±0,11	6,4±0,12
Индекс трансформации	0,44±0,015**	0,21±0,016	0,22±0,013	0,21±0,015	0,21±0,016	0,21±0,012	0,22±0,011
Индекс обратимой трансформации	0,26±0,010**	0,14±0,023	0,14±0,015	0,14±0,010	0,14±0,015	0,13±0,012	0,14±0,010
Индекс необратимой трансформации	0,18±0,003**	0,08±0,003	0,08±0,008	0,08±0,005	0,08±0,010	0,08±0,005	0,08±0,001
Индекс обратимости	1,42±0,09**	1,78±0,07	1,77±0,05	1,78±0,08	1,78±0,09	1,79±0,005	1,78±0,004
Сумма всех эритроцитов в агрегате	68,7±0,10**	41,7±0,09	42,0±0,06	42,0±0,08	41,9±0,07	41,8±0,10	41,9±0,10
Количество агрегатов	13,1±0,11**	8,9±0,06	8,8±0,11	9,0±0,10	8,9±0,05	8,9±0,09	9,0±0,06
Количество свободных эритроцитов	152,9±1,16**	240,8±0,32	242,1±1,46	239,6±0,21	241,3±0,29	241,2±0,37	240,0±0,23
Показатель агрегации	1,34±0,08**	1,14±0,13	1,13±0,09	1,13±0,07	1,13±0,09	1,13±0,08	1,13±0,15
Процент неагрегированных эритроцитов	56,5±0,08**	84,7±0,12	85,1±0,10	85,0±0,16	85,1±0,10	85,2±0,15	85,0±0,17
Средний размер агрегата, клеток	5,3±0,07*	4,7±0,10	4,8±0,05	4,7±0,12	4,7±0,15	4,7±0,11	4,7±0,09

Примечание: достоверность различий значений учитываемых показателей у больных в течение наблюдения и контроля * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

бранах эритроцитов. Продолжение комплексной терапии сохраняло достигнутые позитивные изменения уровня липидов в красных кровяных тельцах, обеспечив поддержание в них величины градиента ХС/ОФЛ на нормальном уровне до конца наблюдения.

Уже спустя 6 нед. лечения функциональная активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов усилились на 33,4% и 20,6%, соответственно, и достигла уровня контроля. Это способствовало нормализации содержания в красных кровяных тельцах АГП и МДА ($6,09\pm0,07$ Д₂₃₃/10¹² эр., $1,15\pm0,10$ нмоль/10¹² эр., соответственно). Продолжение комплексной терапии стабилизировало у больных активность эритроцитарных супероксиддисмутазы и каталазы, обеспечив закрепление содержания продуктов ПОЛ в эритроцитах на нормальном уровне. Через 104 нед. приема симвастатина на фоне немедикаментозного воздействия содержание в них первичных продуктов ПОЛ — АГП составило $3,07\pm0,06$ Д₂₃₃/10⁹ эр., а вторичных — МДА — $1,13\pm0,09$ нмоль/10⁹ эр. на фоне высокой активности антиоксидантной защиты эритроцитов (супероксиддисмутаза — $1996,1\pm4,49$ Д₂₃₃/1 мл эр. и каталаза $11206,0\pm12,0$ Д₂₃₃/1 мл).

В результате комплексного лечения в крови больных АГ с дислипидемией выявлен рост содержания дискоидных эритроцитов (табл. 1). Так, уже к 6 нед. наблюдения количество у них возросло с $69,3\pm0,18\%$ до $82,5\pm0,20\%$ и сохранялось на достигнутом уровне до конца наблюдения ($82,7\pm0,10\%$). Проведенная терапия вызвала быстрое снижение суммарного количества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов до значений характерных для группы контроля, стабилизируя их до конца наблюдения. В результате этого индекс трансформации

испытал снижение к 6 нед. терапии до $0,21\pm0,016$. За счет зарегистрированного понижения в крови пациентов уровня обратимо измененных эритроцитов у них развивалось понижение индекса обратимой трансформации: к 6 нед. до $0,14\pm0,023$, сохраняясь до 104 нед. лечения на достигнутом уровне ($0,13\pm0,012$). Уменьшение в крови количества необратимо измененных эритроцитов вызвало достоверное стабильное уменьшение индекса необратимой трансформации к 6 нед. лечения до $0,08\pm0,003$. В результате проведенной комплексной терапии у пациентов зарегистрирован быстрый рост индекса обратимости, величина которого к 6 нед. наблюдения достигла $1,78\pm0,07\%$, вследствие понижения числа обратимо измененных эритроцитов и уменьшения удельного веса необратимо измененных их разновидностей.

Уже через 6 нед. комплексной терапии выявлена нормализация суммы эритроцитов в агрегате и количества агрегатов при нарастании величины свободно лежащих эритроцитов. Найденные изменения агрегационных свойств эритроцитов сопровождалось понижением среднего размера агрегата, составившего к 6 нед. терапии $4,7\pm0,10$ клеток. В эти же сроки наблюдения отмечена оптимизация показателя агрегации ($1,14\pm0,013$) и процента неагрегированных эритроцитов ($84,7\pm0,12\%$), не меняющихся в течение всех последующих 98 нед. наблюдения (табл. 1).

Обсуждение

В тесной связи с наследственной предрасположенностью к дальнейшему развитию патологии [1, 6] у больных АГ с дислипидемией происходит ослабление антиоксидантного потенциала плазмы, при-

водя к повышению в ней количества АГП и ТБК-активных соединений и ухудшению метаболизма в тканях. Кроме того, активация процессов ПОЛ в плазме вызывает альтерацию поверхностных структур форменных элементов крови [7], в том числе наиболее многочисленной их популяции — эритроцитов, тем самым негативно сказываясь на их функциях.

Имеющиеся изменения в соотношении между фракциями липидов мембран красных кровяных телец и активация в них ПОЛ у больных АГ с дислипидемией неизбежно нарушают рецепторные и пострецепторные механизмы их функционирования [13]. Возникающий липидный дисбаланс в мембранах приводит так же к отрицательной динамике регуляции в эритроцитах ионного и антиоксидантного статуса, что начинает проявляться уже в весьма ранние сроки при формировании АГ [14, 15].

Это неизбежно ведет к снижению количества интактных белков в структуре мембран эритроцитов, ответственных за поддержание формы клеток. В основе данного явления лежит активация ПОЛ, воздействующего на структуры эритроцитов. Создающаяся ситуация во многом благоприятствует утрате значительной частью эритроцитов своей двояковогнутой формы, затрудняющей процесс их перемещения по сосудам в бассейне микроциркуляции. Возникающие изменения в эритроцитах ослабляют их способность к деформации, приводя к повышению в крови обратимо и необратимо измененных их разновидностей [11].

Найденное у больных АГ с дислипидемией усиление агрегации эритроцитов во многом обеспечивается возникающими изменениями заряда их мембраны, по причине деградации на ней имеющих отрицательный заряд гликопротеинов под действием интенсивного ПОЛ [10, 14]. Усиление генерации активных форм кислорода в этих условиях обеспечивает у пациентов оксидативную альтерацию структур мембраны при одновременном повреждении глобулярных протеинов плазмы, способных соединяться в виде “мостиков” между отдельными эритроцитами и реализовать процесс их агрегации.

Есть основания полагать, что выявленное повышение агрегации эритроцитов у больных АГ с дислипидемией, во многом связано с воздействием катехоламинов, концентрация которых при различных неблагоприятных в организме может значительно повышаться [6]. Данное обстоятельство имеет компенсаторное значение, т.к. направлено на интенсификацию метаболизма в испытывающих обменные трудности органах и тканях. Катехоламины действуют через специфические α -адренорецепторы: α_1 , α_2a , α_2b и α_2c . При активации α_1 -рецепторов в качестве посредника выступает система Ca^{2+} -кальмодулин с вовлечением в каскад внутриклеточных реакций фосфатиди-

линозитола. Активация α_2 -адренорецепторов, реализуется путем подавления аденилатциклазы вследствие влияния рецептора-агониста на Gi-белки, приводя к понижению количества циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетке [8, 9].

В работе выявлено, что немедикаментозное воздействие в сочетании с симвастатином нормализует у больных АГ с дислипидемией активность ПОЛ в плазме за счет оптимизации ее антиоксидантной защиты уже через 6 нед. лечения. Это сопровождается снижением в мембранах эритроцитов у этих больных содержания ХС и увеличением ОФЛ при одновременном понижении количества в них продуктов ПОЛ за счет усиления активности их каталазы и супероксиддисмутазы.

Быстрая нормализация липидного состава и активности ПОЛ играет видную роль в длительном поддержании основной массы эритроцитов в форме двояковогнутого диска, оптимизируя их способность к продвижению в микроциркуляторном русле. Так, в результате проведенного лечения в крови больных отмечено снижение до уровня контроля доли обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов. Можно думать, что комплекс из гиподислипидемической диеты, дозированных физических нагрузок и симвастатина способствует переходу основной массы обратимо измененных красных кровяных телец в дискоциты с одновременным замедлением трансформации первых в необратимо измененные разновидности эритроцитов [11].

Кроме того, проведенное лечение понизило до величины контроля выраженность агрегации эритроцитов, что во многом способствовало оптимизации гемоциркуляции и обмена веществ в тканях всего организма. Можно думать, что снижение агрегации эритроцитов при АГ с дислипидемией у получавших примененный лечебный комплекс во многом обусловлено развивающимся на этом фоне нарастанием на их поверхности числа несущих отрицательный заряд белков [9, 15]. Уменьшение генерации активных форм кислорода сопровождается также уменьшением перекисных повреждений глобулярных белков плазмы, способных выполнять роль “мостиков” между эритроцитами, что ослабляет сцепление клеток в уже возникших агрегатах. Существенную роль в ослаблении агрегации эритроцитов у больных АГ с дислипидемией на фоне примененного лечения, видимо, играет понижение в их крови количества катехоламинов. Вероятно, данный механизм во многом сопряжен с оптимизацией активности и/или количества α_2 -адренорецепторов на их мембране, сочетаясь с позитивной динамикой баланса между двумя внутриклеточными посредниками — цАМФ и Ca^{2+} . Так, уменьшение в крови уровня катехоламинов, сопровождающееся снижением на эритроцитах числа α_2 -адренорецепторов, вызы-

вает усиление в них активности аденилатциклазы, обеспечивает нарастание в цитоплазме уровня цАМФ, понижает поступление внутрь клетки Ca^{2+} и уменьшает активность фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ [8, 9].

Заключение

1. Одновременное применение немедикаментозного воздействия и симvastатина при АГ с дислипидемией оптимизирует липидный состав плазмы за 12 нед., липидный состав эритроцитов и ПОЛ в жидкой части крови и красных кровяных тельцах за 6 нед.

2. Назначение немедикаментозного воздействия и симvastатина больным с АГ и дислипидемией стойко нормализует citoархитектонику эритроцитов и их спонтанную агрегацию за 6 нед. терапии, сохраняя их на достигнутом уровне до конца наблюдения (98 нед.).

Литература

- Oganov RG. Prevention of cardiovascular disease: the development. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 3: 5-7. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 3: 5-7).
- Diagnosis and treatment of hypertension. In: National clinical guidelines. 3th ed. Moscow: Silicea-Poligraf, 2010: 463-500. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. М.: Силицеа-Полиграф, 2010: 463-500).
- Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis Russian recommendations (V revision). Russ J Cardiol 2012; 4 (Suppl. 1): 32. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации (V пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2012; 4 (приложение 1): 32).
- Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of its research (focus on atorvastatin). CardioSomatika 2012; 3: 3-5.
- Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. Issue 9. John Wiley & Sons., Ltd.
- Abrashkina ED, Orlov RB, Shaalali N, et al. Hemorheological parameters in hypertensive patients with lipid metabolism disorders. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 9(1): 15-9. Russian (Абрашкина Е. Д., Орлов Р. Б., Шаалали Н. и др. Гемореологические параметры у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 9(1): 15-9).
- Medvedev IN, Skorjatina IA. Aggregation properties of blood cells and vascular control of them in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. Russ J Cardiol 2015; 4(120): 18-22. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. Российский кардиологический журнал 2015; 4(120): 18-22).
- Orlov RB, Abrashkina ED, Zorina NV, et al. Effect of atorvastatin on blood rheology in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 4(Suppl. 2): 40-1. Russian (Орлов Р. Б., Абрашкина Е. Д., Зорина Н. В. и др. Влияние терапии аторвастатином на реологические свойства крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 4(приложение 2): 40-1).
- Medvedev IN, Skorjatina IA. The dynamics of microbiological properties of red blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with atorvastatin. Klinicheskaja medicina 2012; 90(6): 42-5. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших аторвастатин. Клиническая медицина 2012; 90(6): 42-5).
- Volchegorskij IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, et al. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism. Cheljabinsk; 2000: 167. Russian (Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск; 2000: 167).
- Medvedev IN, Savchenko AP, Zavalishina SYu, et al. Methodological approaches to the study of rheological properties of blood at various conditions. Russ J Cardiol 2009; 5: 42-5. Russian (Медведев И. Н., Савченко А. П., Завалишина С. Ю. и др. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях. Российский кардиологический журнал 2009; 5: 42-5).
- Medvedev IN, Krasnova EG, Skorjatina IA. A method for reducing the spontaneous aggregation of red blood cells with dyslipidemia. Patent RUS №2432936, 12.10.2009. Russian (Медведев И. Н., Краснова Е. Г., Скорятин И. А. Способ снижения спонтанной агрегации эритроцитов при дислипидемии. Патент РФ на изобретение №2432936, приоритет 12.10.2009г).
- Eganjan RA. Lipid-lowering statin therapy in primary prevention from the perspective of evidence-based medicine and cost-effectiveness (review). Profilakticheskaja medicina 2012; 6: 57-60. Russian (Еганян Р. А. Липид-снижающая терапия статинами в первичной профилактике с позиции доказательной медицины и экономической целесообразности (обзор). Профилактическая медицина 2012; 6: 57-60).
- Kirichenko AA, Aver'janova IM. Microcirculation in hypertension and the background of normalization of blood pressure with the help of anti-hypertensive therapy. Russ J Cardiol 2012; 3: 38-41. Russian (Кириченко А. А., Аверьянова И. М. Микроциркуляция при артериальной гипертензии и на фоне нормализации артериального давления с помощью антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал 2012; 3: 38-41).
- Petrosov SL. Structural and functional changes of the arteries in men with hypertension and impaired fat metabolism in the age aspect. Russ J Cardiol 2012; 6: 29-33. Russian (Петросов С. Л. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертензией и нарушением жирового обмена в возрастном аспекте. Российский кардиологический журнал 2012; 6: 29-33).

ПОВЫШЕННАЯ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ У МУЖЧИН С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ЕСТЬ ЛИ ВЛИЯНИЕ НА СОСУДЫ?

Антропова О. Н., Осипова И. В., Кондаков В. Д.

Цель. Изучение стресс-реактивности у мужчин в возрасте младше 55 лет с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и артериальной гипертонией (АГ) и возможного влияния ее на бессимптомный атеросклероз и артериальную ригидность.

Материал и методы. В исследование были включены мужчины в возрасте 40-55 лет. В зависимости от уровня артериального давления (АД) мужчины были распределены по группам: 1-ю группу составили 91 человек с ВНАД, 2-ю — 89 человек с диагностированной АГ и достигнутым целевым АД. Оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, толщина интима-медиа брахиоцефальных сосудов (БЦС), скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны. Стресс-тестирование проводилось с помощью пробы "математический счет, повышенной реактивностью считался прирост систолического артериального давления (САД) и/или частота сердечных сокращений (ЧСС) на >7% и >10%, соответственно, в ходе теста. При обработке результатов использовался пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

Результаты. Повышенную стресс-реактивность имели 34,7% пациентов с ВНАД и 22,5% пациентов с АГ. Лица с абдоминальным ожирением имели больший прирост САД и ЧСС на 4,1% ($p=0,01$) и 5,8% ($p=0,01$), соответственно. Больший прирост САД имели курящие на 4,3% ($p=0,001$), мужчины с дислипидемией на 6,0% ($p<0,001$) и ранним сердечно-сосудистым анамнезом на 35,0% ($p=0,001$) по сравнению с лицами без изучаемых факторов риска. Признаки атеросклероза БЦС имели 46,8% и 70,0% мужчин в 1 и 2 групп с избыточной реакцией АД на стресс-тест, а обследованные с нормальной реактивностью реже на 35,7% ($p=0,02$) и 33,2% ($p>0,05$). Артериальная жесткость определена у 53,1% и 75,0% мужчин 1 и 2 групп с повышенной стресс-реактивностью, что чаще в 6,1 раз ($p<0,001$) и 2,8 раза ($p=0,001$) по сравнению с нормальной реактивностью при ВНАД и АГ, соответственно.

Заключение. Выявлено негативное влияние повышенной стресс-реактивности АД на сосудистую стенку у мужчин с ВНАД и АГ, такое влияние реализуется не только в ранний атеросклероз, но и в артериальную ригидность.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-18-22>

Ключевые слова: стресс-реактивность, сосудистый атеросклероз, артериальная ригидность, артериальная гипертония, высокое нормальное давление.

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Антропова О. Н.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии, Осипова И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии, Кондаков В. Д. — аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

antropovaon@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БЦС — брахиоцефальные сосуды, ВНАД — высокое нормальное артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, "МС" — тест "математический счет", САД — систолическое артериальное давление, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМ — толщина интима-медиа, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 24.03.2016

Рецензия получена 28.04.2016

Принята к публикации 15.05.2016

INCREASED STRESS-REACTIVITY OF MALES WITH HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE AND HYPERTENSION: INFLUENCE ON THE VESSELS

Antropova O. N., Osipova I. V., Kondakov V. D.

Aim. To assess stress-reactivity of males younger than 55 y.o. with high normal blood pressure (HNBP) and arterial hypertension (AH) and possible influence on asymptomatic atherosclerosis and arterial stiffness.

Material and methods. Into the study, males were included of age 40-55 y.o. According to blood pressure level (BP), they were selected to groups: 1st group included 91 men with HNBP, 2nd — 89 men with the diagnosed AH and reached target BP. The cardiovascular risk factors were assessed, as intima-media thickness of brachiocephalic vessels (BCV), velocity of carotid-femoral pulse wave. Stress-test was done with the "mathematic count", and the increased reactivity was defined as increase of systolic blood pressure (SBP) and/or heart rate (HR) by >7% and >10%, respectively, during the test. Statistics was done with Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

Results. An increased stress-reactivity was found in 34,7% of patients with HNBP and 22,5% with AH. Abdominal obesity patients had higher increase of SBP and HR by 4,1% ($p=0,01$) and 5,8% ($p=0,01$), respectively. Higher SBP had smokers, by 4,3% ($p=0,001$), dyslipidemic males, 6,0% ($p<0,001$) and those with early cardiovascular anamnesis, by 35,0% ($p=0,001$) comparing to those with no studied

risk factors. Signs of atherosclerosis of BCA had 46,8% and 70,0% males in 1st and 2nd groups with excessive BP reaction to stress-test, and those studied, with normal reactivity had it rarer by 35,7% ($p=0,02$) and 33,2% ($p>0,05$). Arterial stiffness was found in 53,1% and 75,0% of men from 1st and 2nd groups with increased stress reactivity, that is more prevalent 6,1 times ($p<0,001$) and 2,8 times ($p=0,001$) comparing to normal reactivity in HNBP and AH, respectively.

Conclusion. The negative influence was found of the increased stress-reactivity of BP to vessel wall in men with HNBP and AH, and such influence does result not only to early atherosclerosis, but to arterial rigidity.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-18-22>

Key words: stress-reactivity, vascular atherosclerosis, arterial stiffness, arterial hypertension, high normal pressure.

Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul, Russia.

В соответствии с современными международными и национальными стандартами, артериальная гипертензия (АГ) является одной из лидирующих проблем современной медицины, увеличивающей сердечно-сосудистые осложнения и смертность [1]. Развитие сердечно-сосудистых событий начинается с высоких значений артериального давления (АД) и продолжается до относительно низких значений. В настоящее время показана ассоциация высокого нормального АД с увеличением кардиоваскулярного риска, ранними признаками сосудистого атеросклероза и гипертрофии миокарда [2]. Одним из признаков, характеризующих поражение органов-мишеней, является повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), показателя артериальной ригидности и сильного независимого предиктора сердечно-сосудистых событий. Категория пациентов с повышенной артериальной ригидностью может быть представлена, в том числе, людьми с высоким нормальным АД, однако этот аспект остается малоизученным [3].

Повышенная стресс-реактивность АД является, пожалуй, одной из центральных патогенетических теорий, а также одним из важнейших предвестников клинических симптомов такого распространенного заболевания, как АГ [3]. Патофизиологическим механизмом, объясняющим колебания АД в ответ на психические тесты, прежде всего, является гиперреактивность симпатической нервной системы, которая имеет непосредственную связь с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [4]. В то же время, имеются публикации, в которых упоминается об отсутствии связи кардиоваскулярной стресс-реактивности с развитием АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5].

Целью нашего исследования было изучение стресс-реактивности у мужчин в возрасте младше 55 лет с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и АГ и возможного влияния ее на бессимптомный атеросклероз и артериальную ригидность.

Материал и методы

В исследование были включены мужчины в возрасте 40-55 лет. Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; ишемическая болезнь сердца и другие ассоциированные клинические состояния; сахарный диабет; АГ III стадии; симптоматическая АГ; ухудшение течения АГ, гипертонический криз; прогностически значимое нарушение ритма сердца; острые заболевания; хронические заболевания с недостаточностью органов и систем. Обследование пациентов проводилось после получения у них информированного согласия на участие в исследовании. В зависимости от уровня АД мужчины были распределены по группам: 1-ю группу составили 91 человек с ВНАД (офисное АД 130-

139 мм рт.ст./85-89 мм рт.ст.), 2-ю — 89 человек с диагностированной АГ, достигнутым целевым АД.

Оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: наследственный анамнез ранних ССЗ; статус курения; наличие избыточной массы тела, абдоминального ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле Pyorala K, et al. (1994): $\text{ИМТ} = \text{масса тела в кг} / (\text{рост в м})^2$. Оценку ИМТ проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (WHO, 2003). Окружность талии (ОТ) измерялась в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по среднеподмышечной линии с помощью сантиметровой ленты. Абдоминальное ожирение диагностировали, если ОТ составляла более 94 см. Лабораторные исследования включали в себя исследование липидов крови ферментативными методами с помощью наборов реагентов фирмы "Human" (Германия) на биохимическом анализаторе "ЭПОЛЛ-20". Оценка толщины интима-медиа (ТИМ) брахиоцефальных сосудов (БЦС) проводилась с использованием УЗВР на аппарате "Philips EnVisorC". ТИМ >0,9 мм оценивалась как признак раннего атеросклероза БЦС, а ТИМ более 1,3 мм расценивалась как атерома. Определение жесткости пульсовой волны проводилась с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Признаком артериальной ригидности считалось увеличение каротидно-фemorальной СРПВ более 10 м/с. Стресс-тестирование проводилось с помощью пробы "математический счет" ("МС"), которая представляла собой устное вычитание однозначного числа (7) из трехзначного (624) с переключением внимания в условиях дефицита времени, помех и критики работы исследуемого на протяжении последующих трех минут. АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировались исходно, в конце 1-й, 2 и 3 минуты счета. За исходные принимались средние значения АД и ЧСС за последние полчаса, предшествующие исследованию (результаты 3-х измерений через 15 минут). Затем проводился расчет прироста показателей АД и ЧСС между исходными данными и максимальными значениями в абсолютных величинах и процентах. Повышенной реактивностью у данной категории лиц считался прирост систолического АД (САД) и/или ЧСС на >7% и >10%, соответственно, в ходе теста "МС" [6].

При обработке результатов использовался пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc). Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Для количественных признаков с нормальным распределением определяли среднее значение признака (М) и среднеквадратичное отклонение (s). Сравнение показателей проводили с использованием критерия Стьюдента для

Таблица 1
Факторы риска ССЗ у обследованных пациентов

Факторы риска	Группы обследованных			
	1-ая группа (n=92)		2-ая группа (n=90)	
	абс	%	абс	%
Курение	41	44,5	40	44,4
ИМТ >25	30	32,9	50	55,5*
Дислипидемия	30	32,6	38	42,2
Окружность талии >94 см	25	27,1	44	48,8*
Ранний семейный анамнез ССЗ	22	23,9	24	27,7

Примечание: * — $p < 0,005$ — достоверность различий с пациентами 1 группы.

Таблица 2
Динамика АД и ЧСС
после пробы “математический счет” (M±s)

Показатель	1-я группа, n=91	2-я группа, n=89
ΔСАД (мм рт.ст.)	14,8±10,8	12,2±11,6
ΔДАД (мм рт.ст.)	16,2±6,3	16,0±7,7
ΔЧСС (уд./мин.)	14,2±7,5	9,0±4,2

Таблица 3
Влияние факторов риска ССЗ
на показатели теста “МС” у пациентов 1 и 2 групп

Факторы риска	ΔСАД (мм рт.ст.)	ΔЧСС (уд./мин)
Ранний анамнез ССЗ (n=46)	14,0±8,7*	9,7±5,6
Наследственность неотягощена (n=135)	9,1±7,5	9,1±7,2
ОТ >94 см (n=69)	15,5±10,2*	10,4±6,7*
ОТ <94 см (n=112)	9,4±7,3	8,4±7,7
Дислипидемия (n=68)	14,2±8,7*	10,1±5,4
Нормальные липиды крови (n=113)	8,2±7,5	8,2±7,1
Курение (n=81)	13,0±8,4*	9,7±7,6
Некурящие (n=100)	10,2±7,5	9,1±7,3

Примечание: * — достоверность различий с пациентами, не имеющими данный фактор риска.

связанных и несвязанных групп (t). Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 . Для определения взаимосвязи между количественными признаками применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). За пороговый уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

При оценке факторов риска мужчины имели сопоставимую между 1 и 2 группами частоту курения (44,5% и 44,4%, соответственно), дислипидемии (32,6% и 42,2%, соответственно), раннего семейного анамнеза ССЗ (23,9% и 27,7%, соответственно). Повышенный индекс массы тела встречался у 32,9% пациентов с ВНАД и 55,5% пациентов с АГ ($\chi^2=9,0$; $p < 0,001$), абдоминальное ожирение также встреча-

лось у лиц с АГ чаще на 31% ($\chi^2=8,6$; $p < 0,001$), по сравнению с 1 группой (табл. 1).

Для оценки стресс-реактивности гемодинамики у обследуемых был проведен тест “МС”. Исходные показатели АД и ЧСС у пациентов 1 и 2 групп не различались. После индуцированного стресса прирост САД у больных 1 и 2 групп составил $14,8 \pm 10,8$ и $12,2 \pm 11,6$ мм рт.ст., прирост диастолического артериального давления (ДАД) $16,2 \pm 6,3$ и $16,0 \pm 7,7$ мм рт.ст. в 1 и 2 группах, соответственно. У всех пациентов наблюдался сопоставимый прирост ЧСС в ответ на психоэмоциональный стресс (табл. 2).

Ранее проведенные нами исследования показали, что у здоровых мужчин и пациентов с АГ изменения САД и ДАД во время теста “МС” сопоставимы с таковыми при реальной психоэмоциональной нагрузке на работе. Поэтому метод психоэмоционального тестирования, требующий минимальных технических и временных затрат, может использоваться в качестве скринингового обследования для определения неблагоприятных стресс-индуцированных гемодинамических сдвигов [5].

В настоящем исследовании избыточный прирост САД и/или ЧСС имели 32 (34,7%) пациента с высоким нормальным артериальным давлением и 20 (22,5%) пациентов с АГ. Таким образом, частота гиперреактивности гемодинамики в ответ на индуцированный психоэмоциональный стимул была сопоставимой у лиц с ВНАД и АГ.

При изучении влияния факторов риска на стресс-реактивность у пациентов 1-2 групп выявлена умеренная прямая корреляционная зависимость прироста САД от возраста ($r=0,4$; $p=0,01$). У лиц с ранним сердечно-сосудистым анамнезом, по сравнению с лицами без отягощенной наследственности, имелся больший прирост САД на 35,0% ($p=0,001$).

Выявлено влияние абдоминального ожирения на гемодинамические показатели при проведении теста “МС”, у этих лиц имелся больший прирост САД и ЧСС на 4,1% ($p=0,01$) и 5,8% ($p=0,01$), соответственно. Больший прирост САД имели курящие и мужчины с дислипидемией на 4,3% ($p=0,001$) и 6,0% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с лицами без изучаемых факторов риска. Прирост ДАД в ходе теста “МС” зависимости от изученных факторов риска не имел (табл. 3).

Увеличение ТИМ выявлено у 44 (48,3%) и у 66 (74,2%) пациентов 1 и 2 групп, соответственно, ($\chi^2=12,6$; $p < 0,005$). Утолщение стенки общей сонной артерии 0,9-1,3 мм. было выявлено у 27 (29,3%) и 45 (51,1%) ($\chi^2=4,5$; $p < 0,005$) пациентов в 1 и 2 группах, соответственно. Атерома выявлена у 17 (18,4%) и 21 (23,5%) больных в 1 и 2 группах, соответственно.

Нами было оценено структурно-функциональное состояние сосудистой стенки в зависимости от типов стресс-реагирования на тест “МС”. Признаки бес-



Рис. 1. Частота бессимптомного атеросклероза БЦС у лиц с разным типом стресс-реагирования.

Примечание: * — достоверность различий с лицами данной группы и нормальной реактивностью ($p < 0,05$).



Рис. 2. Частота атеросклероза у лиц с различным типом стресс-реагирования.

Примечание: *** — достоверность различий с лицами данной группы и нормальной реактивностью ($p < 0,001$).

симптомного атеросклероза БЦС в 1 группе имели 15 (46,8%) мужчин с избыточной реакцией АД на стресс-тест и в 1,9 раза меньше ($\chi^2 = 5,12$, $p = 0,02$) обследованных с нормальной реактивностью (14 мужчин, 23,7%). При АГ увеличение ТИМ БЦС выявлено у 14 (70,0%) пациентов с повышенной стресс-реактивностью и у 41 (59,4%) мужчины с нормальной реакцией на стресс-тест ($p > 0,05$) (рис. 1).

У 17 (53,1%) мужчин 1 группы с повышенной стресс-реактивностью определено повышение СРПВ, пациенты этой группы с нормальной реактивностью в 6,1 раз реже ($\chi^2 = 22,56$, $p < 0,001$) имели подобные изменения. У 15 (75,0%) пациентов 2 группы с гиперреактивностью гемодинамики на стресс-тест выявлены признаки артериальной ригидности, что в 2,8 раза меньше ($\chi^2 = 15,9$, $p = 0,001$) по сравнению с лицами 2 групп с нормальной реактивностью (рис. 2).

Следует отметить, что пациенты с избыточной реакцией АД на индуцированный стресс в 1 и 2 группах имели сопоставимую частоту атеросклероза и артериосклероза (артериальной ригидности). В то же время, лица с нормальной реактивностью при АГ, по сравнению с нормально повышенным АД, имели большую частоту атеросклероза в 2,5 раза ($\chi^2 = 16,53$, $p < 0,001$) и артериосклероза в 3,1 раза ($\chi^2 = 3,73$, $p = 0,05$).

Обсуждение

Кардиоваскулярная реактивность на когнитивную нагрузку может приводить к интенсификации энергетического обмена, главным образом, из-за активации симпатической системы, которая способна при умеренной нагрузке быть благоприятной для выполнения когнитивных функций. В тоже

время, лица с увеличенной стресс-реактивностью подвергаются более высокому риску развития ССЗ, однако, имеются и противоположные результаты, а единого мнения по-прежнему нет [5]. Возможной причиной этого могут быть гендерные различия стресс-реактивности, а также влияние других факторов риска.

В литературе имеются противоположные данные о влиянии ожирения на стресс-реактивность пациентов. В исследовании Garafova A, et al. (2014) было показано, что наличие ожирения не изменяет реакцию АД и катехоламинов на психоментальный тест у молодых людей с АГ [7]. Другие исследования, так же, как и настоящее, выявили высокую реакционную способность в ответ на стресс у пациентов с ожирением [8]. Возможно, полученные противоречивые выводы связаны с различием в базальных уровнях симпатической системы у пациентов или с различными реакциями АД и катехоламинов при разных вариантах стресс-тестов.

Было показано, что психоментальный тест (Stroop тест) приводит к активации альфа- и бета-адренорецепторов, а тест "МС" связан только с бета-адренергической реактивностью. Предлагаются различные нервные механизмы при психоментальном тесте и "МС", которые потенциально влияют на сердечно-сосудистую симпатическую реактивность [5]. Представленные результаты показывают актуальность дальнейших исследований в области патофизиологии, расшифровки механизмов симпатоадреналовой реакции при психическом напряжении, что помогло бы найти цели для более эффективной профилактики и лечения АГ.

Применение различных видов нагрузочных тестов у здоровых людей и больных АГ позволяет получать

важную дополнительную информацию не только о функциональном состоянии и резервных возможностях сердечно-сосудистой системы, но в ряде случаев оценить прогноз и риск развития заболевания. В проведенном мета-анализе было показано, что независимо от применяемого теста стресс-реактивность и низкое постстрессовое восстановление ассоциированы с повышением АД, увеличением массы левого желудочка, субклиническим атеросклерозом и клиническими ССЗ [9].

Полученные в нашем исследовании данные подтверждают увеличение частоты бессимптомного периферического атеросклероза у мужчин младше 55 лет с ВНАД и повышенной стресс-реактивностью, однако тип реагирования на тест “МС” не повлиял на частоту данного признака при АГ. Кроме того, нами получены новые данные о преимущественном влиянии стресс-реагирования на сосудистую жесткость, причем это влияние было существенным и у пациентов с ВНАД и у лиц с АГ. Артериальная ригидность отражает истинное повреждение артериальной стенки, в отличие от уровней АД, липидов, гликемии. Кроме того, достигнув критического уровня, изменения сосудистой стенки (ремоделирование микроциркуляторного русла, гипертрофия мышечного слоя артерий, снижение эластичности) реализуются в стабильное повышение АД, что становится катализатором ускорения сосудистого старения [3].

С практической точки зрения, на наш взгляд, интересными являются результаты, свидетельствующие, что при повышенной стресс-реактивности мужчины с ВНАД имеют сопоставимую частоту признаков бессимптомного сосудистого поражения с таковыми при АГ. Следует отметить, что стратификация кардиоваскулярного риска у лиц с ВНАД, как и у молодых пациентов с 1 степенью АГ, до конца не определена. По нашему мнению, использование стресс-тестирования позволит выделять группу пациентов, у которых необходимы дополнительные методы исследования для оценки состояния сосудистой стенки и определения своевременной профилактической тактики.

Заключение

Повышенная стресс-реактивность наблюдается у 35% и 22% мужчин с высоким нормальным АД и АГ. Существенное влияние на реактивность гемодинамики оказывает не только АД, но и факторы риска (абдоминальное ожирение, дислипидемия, курение, ранний анамнез ССЗ). Данные настоящего исследования показывают негативное влияние повышенной стресс-реактивности АД на состояние сосудистой стенки у мужчин с высоким нормальным АД и АГ, и дополнительно подчеркивают, что такое влияние реализуется не только в ранний атеросклероз, но и в артериальную ригидность.

Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013; 31, 7: 1281-357.
2. Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Huang et al. BMC Medicine* 2013, 11: 177.
3. Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Achmetov RE. Arterial stiffness and central pressure, new pathophysiological and therapeutic concept. *Hypertension*. 2013, 16, 2: 126-33. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ахметов Р.Е. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции. *Артериальная гипертензия* 2013; 16, 2: 126-33).
4. Aftanas LI, Pavlov SV, Brak IV, et al. Individual predisposition to the unconscious perception of facial threat of incentives and positive reinforcement and cardiovascular stress reactivity. *Bulletin RAMN* 2013; 111: 3-6. Russian (Афтанас Л.И., Павлов С.В., Брак И.В. и др. Индивидуальные predispositions к неосознаваемому восприятию лицевых стимулов угрозы и положительного подкрепления и кардиоваскулярная стресс-реактивность. *Вестник РАМН* 2013; 111: 3-6).
5. Mestanik M, Mestanikova A, Visnovsova Z, et al. Cardiovascular Sympathetic Arousal in Response to Different Mental Stressors. *Physiol. Res.* 2015; 64 (Suppl. 5): S585-S594.
6. A method of predicting hypertension in the workplace in individual operator professions: Patent 2371083.2009. Russian Federation: A61B5/02. Osipova IV, Antropova ON, Vorobeva EN, et al. 2008115809/14; 27.10.2009. Russian (Способ прогнозирования артериальной гипертензии на рабочем месте у лиц операторских профессий: патент 2371083.2009. Российская Федерация: А61В5/02. Осипова И.В., Антропова О.Н., Воробьева Е.Н. и др. 2008115809/14; 27.10.2009).
7. Garafova A, Penesova A, Cizmarova E, et al. Cardiovascular and Sympathetic Responses to a Mental Stress Task in Young Patients With Hypertension and/or Obesity. *Physiol. Res.* 2014; 63 (Suppl. 4): S459-S467.
8. Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol.* 2012; 590: 1787-801.
9. Lambert G, Schlaich M, Lambert E, et al. Stress reactivity and its association with increased cardiovascular risk: a role for the sympathetic nervous system? *Hypertension*. 2010; 55(6): e20-e1.

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А.

Цель. Изучить особенности суточного профиля артериального давления (АД) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 76 пациентов мужского пола, страдающих АГ I и II стадии (средний возраст $46,75 \pm 0,56$ лет). Группу 1 составили 36 пациентов, страдающих АГ и ожирением, группу 2 — 40 больных АГ без ожирения. Всем пациентам проведено суточное мониторирование АД и электрокардиограммы (ЭКГ) с анализом ВСР. Показатель психоэмоционального напряжения пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25. Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера-Ханина. Для оценки физической активности использовали краткий международный опросник по физической активности (IPAQ).

Результаты. При анализе данных суточного мониторирования АД наблюдалось значимое увеличение вариабельности систолического АД в дневное время у пациентов 1 группы на фоне гиподинамии ($17,97 \pm 0,64$ мм рт.ст.) по сравнению с пациентами, имеющими достаточный уровень физической активности ($15,43 \pm 0,73$ мм рт.ст., $p=0,003$). У пациентов с гиподинамией более часто встречался суточный ритм АД по типу non-dipper (68,8%) по сравнению с пациентами, имеющими достаточную физическую нагрузку (51,6%). Также на фоне гиподинамии выявлено достоверное снижение показателей временного анализа ВСР — SDNNi и RMSSD, отражающих дисбаланс автономной нервной регуляции сердечно-сосудистой системы, кроме того, установлена обратная корреляционная взаимосвязь SDNNi и RMSSD с уровнем психоэмоционального напряжения. Во всех обследуемых группах отмечалась прямая корреляционная связь вариабельности систолического и диастолического АД с уровнем реактивной и личностной тревожности и с показателем психоэмоционального напряжения. Выявлена недостаточная степень ночного снижения систолического и диастолического АД у пациентов с высоким уровнем личностной ($r=-0,67$; $p<0,00001$ и $r=-0,60$; $p=0,0001$) и реактивной тревожности ($r=-0,54$; $p=0,0006$ и $r=-0,43$; $p=0,009$).

Заключение. У больных с АГ как гиподинамия, так и хроническое психоэмоциональное перенапряжение являются самостоятельными факторами, приводящими к повышению вариабельности и уменьшению степени ночного снижения АД, а также снижению вариабельности сердечного ритма независимо от наличия либо отсутствия ожирения.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-23-28>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, психоэмоциональное напряжение, гиподинамия, ожирение.

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

Ушаков А. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Иванченко В. С. — аспирант кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Гагарина А. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vera.dovchenko@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАР — вариабельность, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ППН — показатель психической напряженности, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — степень ночного снижения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиограмма, RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, SDNNi — среднее стандартное отклонение кардиоинтервалов за 5-минутные периоды записи, SI — индекс напряжения регуляторных систем, IPAQ — международный опросник по физической активности.

Рукопись получена 28.06.2016

Рецензия получена 28.07.2016

Принята к публикации 04.08.2016

SPECIFICS OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON PHYSICAL ACTIVITY AND PSYCHOEMOTIONAL LOAD

Ushakov A. V., Ivanchenko V. S., Gagarina A. A.

Aim. To study the specifics of 24-hour blood pressure (BP) profile and heart rate variability (HRV) according to levels of physical activity and psychoemotional load in arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. Totally, 76 male patients studied, having AH of I or II stage (mean age $46,75 \pm 0,56$ y.o.). Group 1 included 36 patients with AH and obesity, group 2 — 40 AH non-obese patients. All patients underwent 24-hour BP monitoring and ECG monitoring with HRV analysis. Psychoemotional load analysis was assessed with PSM-25 score. The level of reactive and trait anxiety was assessed with Spielberger (translated by Khanin) questionnaire. For physical activity assessment we used short international questionnaire (IPAQ).

Results. In analysis of 24-hour BP monitoring there was significant increase of systolic BP variability in 1 group patients, if hypodynamic ($17,97 \pm 0,64$ mmHg) comparing to those having enough activity ($15,43 \pm 0,73$ mmHg, $p=0,003$). In hypodynamia the 24-hour BP rhythm was a non-dipper type (68,8%) comparing to those with enough exertion (51,6%). Also, in hypodynamia there was significant decrease of time-related HRV — SDNNi and RMSSD, representing the dysbalance of autonomous neural regulation of cardiovascular system, and there was negative

correlation of SDNNi and RMSSD with the level of psychoemotional load. In all studied groups there was positive correlation of systolic and diastolic BP variability with the level of reactive and trait anxiety and with psychoemotional load. There was non-sufficient level of systolic and diastolic BP decrease in patients with high level of trait ($r=-0,67$; $p<0,00001$ and $r=-0,60$; $p=0,0001$) and reactive anxiety ($r=-0,54$; $p=0,0006$ и $r=-0,43$; $p=0,009$).

Conclusion. In AH patients hypodynamia, as the chronic psychoemotional overload are separated factors leading to increase of variability and decrease of nocturnal BP decline, as to HRV decrease irrelevant to obesity.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-23-28>

Key words: arterial hypertension, psychoemotional load, hypodynamia, obesity.

S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно занимают лидирующую позицию среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения во всех экономически развитых странах, в том числе и в Российской Федерации. Высокая распространенность ССЗ среди лиц трудоспособного возраста приводит к росту потерянных лет потенциальной жизни и снижению выработки внутреннего валового продукта, что негативно влияет на благосостояние нации. Основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений является артериальная гипертензия (АГ). На территории Российской Федерации повышенное артериальное давление (АД) наблюдается у 48,1% мужчин и 40,7% женщин, при этом смертность от осложнений АГ среди мужчин превышает смертность среди женщин в 4,7 раза [1]. По прогнозам экспертов, количество летальных исходов ССЗ возрастёт за счет увеличения смертности среди мужского населения планеты с 18,1 млн в 2010г до 24,2 млн в 2030г [2].

Данные литературы свидетельствуют о возрастающем интересе к проблеме взаимосвязи психоэмоциональных факторов с развитием и становлением АГ [3-5]. Длительное состояние психоэмоционального напряжения сопряжено с чрезмерной активацией симпатической нервной системы, что способствует не только повышению АД и в последующем формированию стойкой АГ, но и создаёт условия для ремоделирования стенки артерий, стимулирует рост гладкомышечных клеток и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка [6]. Важную роль в реализации негативного влияния психоэмоционального стресса на сердечно-сосудистую систему играет также наблюдаемое на популяционном уровне изменение образа жизни и приобретение негативных поведенческих особенностей, таких как курение, чрезмерное потребление алкоголя, углеводов и жиров, гиподинамия [3]. Важнейшим фактором, лежащим в основе формирования сердечно-сосудистой и метаболической патологии у современного человека, является утрата системной сопряженности физической активности с воздействием психоэмоциональных раздражителей, что в результате приводит к нарушению эволюционно закреплённой взаимосвязи между выраженностью реакции тревоги и последующей функциональной активностью при мышечной деятельности [7].

Сердечно-сосудистая система является универсальным индикатором адаптационно-приспособительных реакций организма, связанных с действием хронических стрессоров. Дисбаланс вегетативной нервной регуляции и гиперсимпатикотония, вызванные длительным психоэмоциональным напряжением, способствуют гемодинамическим нарушениям, которые проявляются в виде изменений циркадных ритмов и вариабельности АД, а также вариабельности сердечного ритма (ВСР). Определение ВСР широко

используется в исследованиях в качестве не прямой оценки активности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, что отражает степень напряжения регуляторных систем [8, 9]. Так, при анализе ВСР у офицеров сухопутных войск, страдающих АГ, была обнаружена синусовая тахикардия в состоянии покоя, а также достоверно большее значение, чем у нормотоников, индекса напряжения регуляторных систем (SI) и вегетативного показателя ритма, что свидетельствовало о повышенной активности симпатической нервной системы у обследованной категории лиц [10]. В другом исследовании у пациентов с предгипертензией определялось снижение ВСР при оценке стандартного отклонения всех кардиоинтервалов (SDNN) и суммарной мощности спектра ВСР (TP), что также указывало на дисбаланс вегетативной нервной регуляции [11]. Важное значение в прогнозировании осложнений АГ имеет применение суточного мониторинга АД (СМАД) с изучением циркадных колебаний АД. В исследовании Salles GF, et al. (2014) было установлено, что снижение параметров ВСР, отражающих симпатическую активность — SDNN и SDANN, ассоциировалось с недостаточным снижением АД в ночное время [12]. Очевидными механизмами такой взаимосвязи у пациентов с АГ служат дисфункция автономной нервной регуляции и гиперактивация симпатической нервной системы. Учитывая факт, что нарушение циркадных ритмов АД и снижение ВСР является независимым фактором риска смерти от ССЗ и ассоциируется с повышенной вероятностью поражения органов-мишеней, представляется целесообразным исследование взаимосвязи этих параметров с психоэмоциональным напряжением и физической активностью у пациентов с АГ. Также общеизвестным является то, что ожирение, с одной стороны, представляет собой самостоятельный фактор патогенеза АГ, с другой стороны, находится в тесной взаимосвязи с физической активностью и психологическим статусом индивидуума.

Цель исследования: изучить особенности суточного профиля АД и ВСР в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения у пациентов, страдающих АГ с наличием и отсутствием ожирения.

Материал и методы

Для решения поставленной цели нами было обследовано 76 пациентов мужского пола, страдающих АГ I и II стадии, средний возраст которых составил $46,75 \pm 0,56$ лет. Группу 1 составили 36 пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением (средний возраст $46,50 \pm 0,94$ лет; индекс массы тела (ИМТ) $31,82 \pm 0,32$ кг/м²), группу 2 — 40 больных АГ без ожирения (средний возраст $46,97 \pm 0,66$ лет; ИМТ $25,32 \pm 0,21$ кг/м²). Контрольная группа была пред-

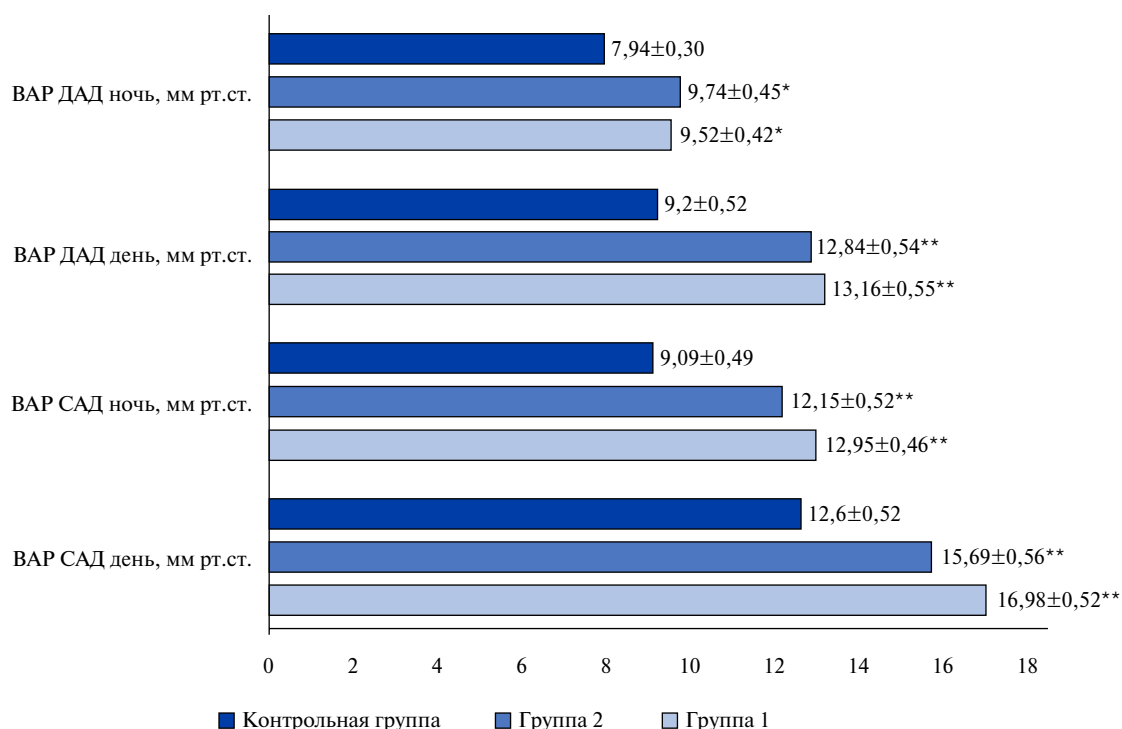


Рис. 1. Средние показатели вариабельности АД у пациентов группы 1, 2 и контрольной группы.

Примечание: * — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля, ** — $p < 0,001$ по отношению к группе контроля.

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

ставлена 26 мужчинами, не имеющими АГ, ожирения и сердечно-сосудистой патологии, сопоставимыми по возрасту с группами 1 и 2 (средний возраст $42,58 \pm 1,45$ года; ИМТ $23,19 \pm 0,31$ кг/м²). Диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2010 года [13].

Всем больным проводились стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (ЭКГ) на аппаратах BIOSET 3500 (Германия), ЮКАРД 100 (Украина), эхокардиографическое исследование (аппарат Philips HD11XE, Нидерланды), СМАД и ЭКГ (система комбинированного холтеровского мониторинга ЭКГ и АД “Кардио-Сенс АД” фирмы “ХАИ-МЕДИКА”, Украина). При анализе холтеровского мониторинга ЭКГ выполняли оценку следующих показателей ВСР: SDNNi (мс) — среднее стандартное отклонение кардиоинтервалов за 5-минутные периоды записи; RMSSD (мс) — квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов; SI (условные единицы). При проведении СМАД анализировали следующие показатели, характеризующие циркадные колебания АД: средние показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД), пульсового АД за сутки; степень ночного снижения (CHC) САД и ДАД; вариабельность (ВАР) САД и ДАД.

Степень психоэмоционального напряжения пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона в переводе и адаптации Н. Е. Водопьяновой. По окончании теста рассчитывали интегральный показатель психической напряженности (ППН). Высокий уровень стресса соответствовал ППН более 155 баллов, средний уровень — ППН в интервале 100-154 баллов, ППН менее 100 баллов обозначал низкий уровень стресса [14].

Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера-Ханина. Результат до 30 баллов — низкая тревожность, 30-45 баллов — умеренная, 46 и выше — высокая тревожность [11].

Для оценки и сравнения физической активности обследуемых групп использовали краткий международный опросник по физической активности (International questionnaire on physical activity — IPAQ), с помощью которого определяли лиц с гиподинамией. Критериями гиподинамии являлись результаты у пациентов от 18 до 39 лет менее 21 балла, от 40 до 65 лет — менее 14 баллов [15].

У всех лиц, включённых в исследование было получено письменное согласие на проведение обследований и использование их данных.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Данные пред-

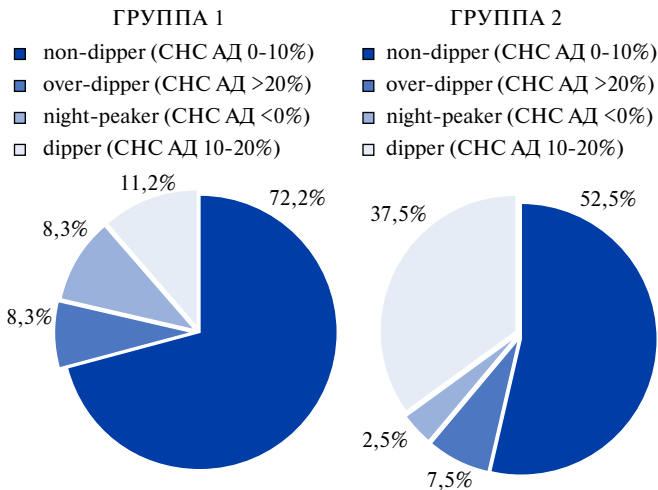


Рис. 2. Суточные ритмы АД у пациентов группы 1 и 2.

Сокращения: АД — артериальное давление, СНС — степень ночного снижения.

ставлены в виде $M \pm m$. Для оценки различий между двумя выборками по уровню изучаемого признака применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, в трех и более независимых выборках — критерий Краскела-Уолиса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Силу связи между двумя переменными устанавливали при помощи линейных корреляций Спирмена. Корреляция считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении СМАД у пациентов группы 1 и 2 был установлен патологический характер суточной динамики АД, что проявлялось в виде статистически значимых различий большинства параметров по сравнению с группой контроля. В обеих группах пациентов с АГ наблюдались достоверно более высокие среднесуточные, дневные и ночные показатели САД и ДАД по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), при этом достоверных различий между пациентами группы 1 и 2 выявлено не было. Так, в 1-й группе среднее САД составило $157,36 \pm 1,32$ мм рт.ст., среднее ДАД — $97,33 \pm 1,15$ мм рт.ст., во 2-й группе — $156,72 \pm 1,38$ мм рт.ст. и $95,97 \pm 1,16$ мм рт.ст., соответственно, в группе контроля $124,29 \pm 1,11$ мм рт.ст. и $76,95 \pm 1,30$ мм рт.ст. У пациентов обеих групп с АГ средние показатели ВАР САД и ДАД в дневное и ночное время достоверно превышали аналогичные показатели группы контроля, значимых различий между данными показателями группы 1 и 2 не наблюдалось, что отображено на рисунке 1.

Распределение суточных ритмов АД у пациентов группы 1 и 2 представлено на рисунке 2. Как видно из рисунка, доля лиц с патологическими циркадными ритмами преобладала в группе пациентов, страдающих АГ и ожирением: лица с недостаточной СНС АД

(non-dipper) составили 72,2%, лица с ночным повышением АД (night-peaker) — 8,3%. Отсутствие адекватного снижения АД ночью у больных АГ в сочетании с абдоминальным ожирением, вероятно, связано с чрезмерной активацией симпатического отдела нервной системы, что может быть обусловлено гиперинсулинемией, гиперлептинемией, дисфункцией барорефлекса, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличием синдрома обструктивного апноэ сна.

При изучении показателей ВСР были выявлены значимые различия основных среднесуточных показателей временного анализа у пациентов с АГ обеих групп по сравнению с группой контроля. Так, наблюдалось достоверное снижение по сравнению с контрольной группой SDNNi в дневное ($43,91 \pm 1,49$ мс; $p < 0,0001$) и ночное время ($47,90 \pm 1,38$ мс; $p < 0,0001$) у пациентов группы 1, а также у пациентов группы 2 (SDNNi день — $45,39 \pm 1,99$ мс; $p < 0,0001$; SDNNi ночь — $50,19 \pm 1,97$ мс; $p < 0,0001$), что отражало выраженное напряжение регуляторных систем и общую ригидность ритма; достоверное снижение RMSSD у пациентов группы 1 в дневное ($19,69 \pm 0,88$ мс; $p < 0,0001$) и ночное время ($23,97 \pm 1,26$ мс; $p < 0,0001$), у пациентов группы 2, соответственно ($21,42 \pm 0,79$ мс; $p < 0,0001$) и ($26,50 \pm 1,31$ мс; $p < 0,0001$), указывающее на уменьшение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. Кроме того, вычисляли SI, который характеризовал активность механизмов симпатической регуляции. Было выявлено достоверное повышение SI у пациентов группы 1 ($154,44 \pm 2,55$ у.е.; $p < 0,0001$) и у пациентов группы 2 ($152,57 \pm 2,37$ у.е.; $p < 0,0001$) по сравнению с группой контроля ($100,29 \pm 2,37$ у.е.).

В ходе исследования пациенты 1 и 2 групп были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня физической активности. Согласно результатам опросника IPAQ, 39% пациентов группы 1 имели достаточный уровень физической активности и вошли в подгруппу 1а ($n=14$), у 61% пациентов группы 1, которые вошли в подгруппу 1б ($n=22$), была выявлена гиподинамия. Среди пациентов 2-й группы 42,5% имели достаточный уровень физической активности и составили подгруппу 2а ($n=17$), 57,5% с гиподинамией составили подгруппу 2б ($n=23$).

В обеих подгруппах пациентов с недостаточной физической активностью наблюдались достоверно более высокие показатели психоэмоционального напряжения по сравнению с физически активными пациентами. Так, в подгруппе 1б средний уровень личностной тревожности составил $44,6 \pm 1,1$ балла, реактивной тревожности — $42,1 \pm 0,9$ балла, ППН — $145,7 \pm 1,8$ балла в сравнении с подгруппой 1а, где средний уровень личностной тревожности был $40,3 \pm 1,6$ балла ($p=0,036$), реактивной тревожности — $36,9 \pm 1,2$ балла ($p=0,003$), ППН — $139,0 \pm 1,7$ балла ($p=0,006$).

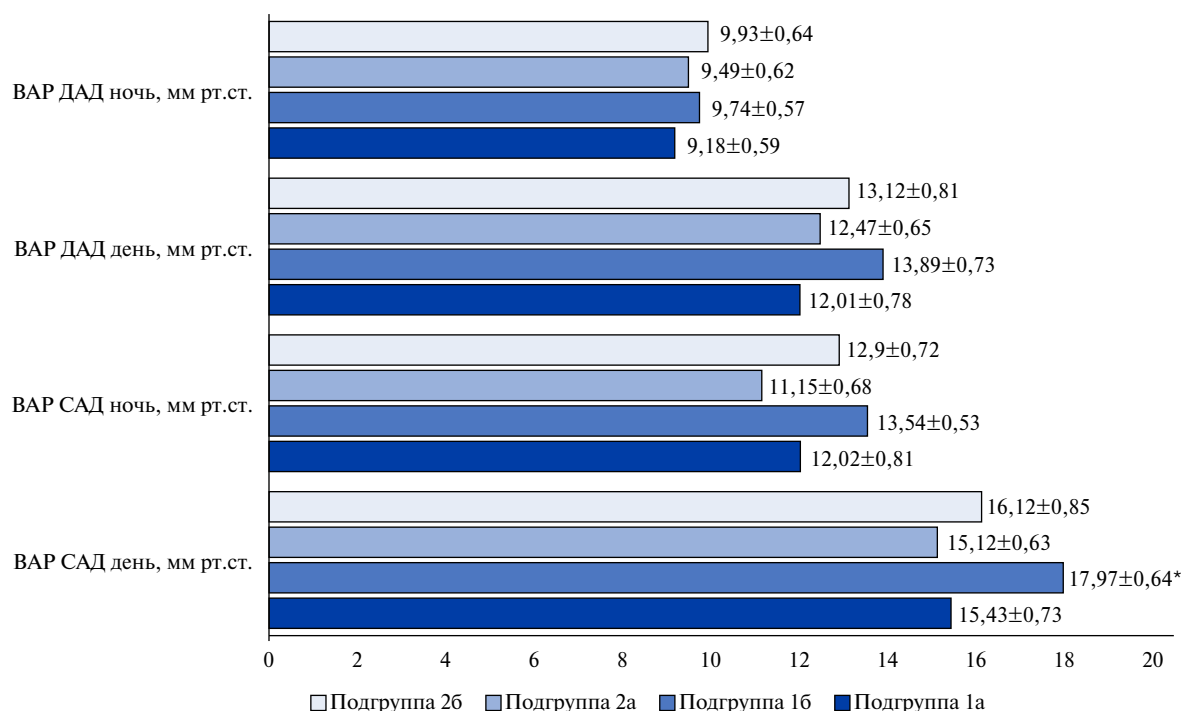


Рис. 3. Средние показатели вариабельности АД у пациентов в зависимости от уровня физической активности.

Примечание: * — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1а.

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

При анализе данных СМАД у всех пациентов с гиподинамией была выявлена тенденция к увеличению ВАР САД и ДАД в дневное и ночное время по сравнению с пациентами, имеющими достаточный уровень физической активности (рис. 3). Однако значимые различия были установлены лишь по ВАР САД в дневное время между пациентами подгрупп 1а ($15,43 \pm 0,73$ мм рт.ст.) и 1б ($17,97 \pm 0,64$ мм рт.ст.; $p = 0,003$). Кроме того, у пациентов с гиподинамией достоверно более часто встречался суточный ритм АД по типу non-dipper (68,8%) по сравнению с пациентами, имеющими достаточную физическую нагрузку (51,6%).

Повышенная вариабельность АД и недостаточная СНС АД на фоне гиподинамии могут указывать на нарушение нейрогуморальной регуляции АД, что связано с гиперсимпатикотонией, обусловленной более высоким уровнем психоэмоционального напряжения. Лица, систематически выполняющие физические упражнения, имеют более благоприятные условия для формирования устойчивости к негативным стрессовым воздействиям и развития перекрестной адаптации.

Также на фоне гиподинамии у пациентов с АГ и ожирением наблюдалось достоверное снижение SDNNi в дневное время ($40,18 \pm 1,75$ мс; $p = 0,0007$) и повышение SI ($161,63 \pm 2,93$ у.е.; $p = 0,0003$) по сравнению с лицами, имеющими достаточный уровень физической активности, что подчеркивало выражен-

ное напряжение регуляторных систем и подавление влияния парасимпатического отдела нервной системы.

При проведении корреляционного анализа во всех обследуемых группах отмечалась прямая корреляционная связь ВАР САД и ДАД с уровнем реактивной и личностной тревожности и с ППН. Так, среди пациентов с АГ и абдоминальным ожирением было установлено, что высокий ППН коррелировал с увеличением ВАР САД днем ($r = 0,43$; $p = 0,009$) и ВАР САД ночью ($r = 0,35$; $p = 0,04$), также при повышении уровня личностной и реактивной тревожности пропорционально возрастала ВАР САД днем ($r = 0,47$; $p = 0,004$ и $r = 0,62$; $p = 0,00005$, соответственно), ВАР САД ночью ($r = 0,55$; $p = 0,0005$ и $r = 0,52$; $p = 0,001$, соответственно), ВАР ДАД днем ($r = 0,34$; $p = 0,04$ и $r = 0,42$; $p = 0,01$). У данных пациентов наблюдалась обратная взаимосвязь СНС АД с уровнем психоэмоционального напряжения. Установлена недостаточная СНС САД и ДАД у пациентов с высоким уровнем личностной ($r = -0,67$; $p < 0,0001$ и $r = -0,60$; $p = 0,0001$, соответственно) и реактивной тревожности ($r = -0,54$; $p = 0,0006$ и $r = -0,43$; $p = 0,009$), высоким ППН ($r = -0,49$; $p = 0,002$ и $r = -0,38$; $p = 0,02$). Также выявлены значимые корреляционные взаимосвязи показателей временного анализа ВСР с уровнем психоэмоционального напряжения пациентов. Отмечалась обратная корреляционная связь SDNNi и RMSSD с уровнем личностной тревожности ($r = -0,55$; $p = 0,0005$; $r = -0,33$; $p = 0,04$), реактивной тре-

возности ($r=-0,67$; $p<0,0001$; $r=-0,40$; $p=0,01$), ППН ($r=-0,60$; $p=0,0001$; $r=-0,33$; $p=0,04$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у больных с АГ как гиподинамия, так и хроническое психоэмоциональное перенапряжение являются самостоятельными факторами, приводящими к повышению variability и уменьшению степени ночного снижения АД, а также снижению variability сердечного ритма независимо от наличия либо отсутствия ожирения. Полученные данные подтверждают тот факт, что характерная для подавляющего большинства индивидуумов в современной человеческой популяции утрата эволюционно закреплённой сопряжённости повышения уровня психоэмоционального напряжения с последующей высокой физической активностью является важнейшим механизмом, лежащим в основе развития наиболее распространённых сердечно-сосудистых и дисметаболических заболеваний.

Заключение

1. У пациентов, страдающих АГ, с низкой физической активностью наблюдается изменение суточного

профиля АД, проявляющееся в повышении variability АД и недостаточной степени ночного снижения АД.

2. На фоне гиподинамии у больных АГ имеет место снижение показателей временного анализа ВСП — SDNNi и RMSSD, отражающих дисбаланс автономной нервной регуляции сердечно-сосудистой системы.

3. Недостаточная физическая активность ассоциируется с повышением психоэмоционального напряжения пациентов, уровней реактивной и личностной тревожности.

4. На фоне высокого уровня психоэмоционального напряжения наблюдается значительное повышение variability и нарушение суточного ритма АД по типу “non-dipper”, что косвенно указывает на чрезмерную активацию симпатического звена вегетативной нервной системы.

5. Хроническое психоэмоциональное напряжение и гиподинамия играют ключевую роль в формировании прогностически неблагоприятного течения АГ, что наиболее выражено при сочетании указанных факторов.

Литература

- Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YV, et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian Federal district. *Systemic Hypertension*. 2013; 10(4): 30-7. Russian (Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013; 10(4): 30-7).
- Oganov RG. Cardiovascular disease at the beginning of the XXI century: medical, social, demographic aspects and ways of prevention. *Federal book*. 2013; 13: 257-64. Russian. <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf> (Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Федеральный справочник. Здравоохранение России. 2013; 13: 257-64).
- Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annual review of public health*. 2013; 34: 337-54.
- Gafarova AV, Gafarov VV, Gromova EA, et al. The effects of stress on risk of arterial hypertension in general male population of 25-64 years old: 14 years of follow up (epidemiological study on the basis of the WHO program “MONICA-PSYCHOSOCIAL”). *Arterial Hypertension*. 2013; 19(1): 27-31. Russian (Гафарова А.В., Гафаров В.В., Громова Е.А. и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертонии в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет (Эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “MONICA-PSYCHOSOCIAL”). Артериальная гипертония. 2013; 19(1): 27-31).
- Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Brisson C, et al. Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort-reward imbalance models. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2014; 40(2): 109-32.
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circulation research*. 2014; 114(11): 1804-14.
- Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. *Psychosomatic Medicine*. 2012; 74(9): 896-903. doi: 10.1097/PSY.0b013e31827457f4
- Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012; 36(2): 747-56.
- Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013; 50(5): 477-87.
- Davidovich IM, Afonnikov OV. Arterial hypertension in young officers of land forces: psychophysiological peculiarities. *Vestnik Roszdraznadvzora*. 2012; 5: 51-5. Russian (Давидович И.М., Афонников О.В. Артериальная гипертония у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности. Вестник Росздравнадзора. 2012; 5: 51-5).
- Lin G, Xiang Q, Fu X, et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J Altern Complement Med*. 2012; 18(2): 143-52.
- Salles GF, Ribeiro FM, Guimarães GM, et al. A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014; 32(3): 644-51.
- Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, et al. Recommendations for the management of arterial hypertension. *Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension*. 2015; 3: 5-26. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26).
- Vodopianova NE. Psychodiagnostics of stress. SPb: Piter, 2009. p. 336. Russian (Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб: Питер, 2009. с. 336).
- Bubnova MG, Aronov DM, Boytsov SA. Provision of physical activity in people with limitations in health. Moscow, 2015. p. 95. Russian (Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Москва, 2015. с. 95).

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Никитина Н. М., Романова Т. А., Ребров А. П.

Цель. Изучить особенности артериальной гипертензии (АГ) с учетом данных суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Были обследованы 105 женщин с РА (средний возраст — 55,49±7,02 лет, средний возраст дебюта РА — 45,17±10,87 лет, средняя продолжительность РА — 10,79±10,01 лет, активность заболевания по DAS28 — 5±1,14). По данным офисного измерения АД пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 56 больных РА в сочетании с АГ (РА+АГ), вторую группу — 49 больных РА без АГ. Критериями исключения являлись курение, сахарный диабет, вторичная АГ, ассоциированные клинические состояния АГ, хронические заболевания в фазе обострения, беременность, лактация, онкологические заболевания. Группу сравнения составили 30 женщин с эссенциальной АГ без РА и других воспалительных заболеваний суставов и позвоночника (средний возраст — 55,9±6,2 лет), группу контроля — 22 практически здоровых добровольца (женщины, средний возраст — 54,13±6,25 года).

Больным проводили СМАД, лабораторное обследование с определением общего холестерина, креатинина, С-реактивного белка высокочувствительным методом (ВЧ-СРБ), СОЭ. Были рассчитаны скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, активность РА по DAS28.

Результаты. В целом АГ выявлена у 64,7% больных РА, 11,4% больных не знали о ее наличии, 57,3% пациентов не контролировали АД, только 9% получали 3-х компонентную антигипертензивную терапию. По данным СМАД “маскированная” или скрытая АГ выявлена у 33,3% больных РА без АГ. Традиционные факторы риска у больных РА с эссенциальной и “маскированной” гипертензией встречались с одинаковой частотой.

По данным СМАД больные РА с гипертензией имели худший профиль ночного САД по сравнению с больными с АГ и лицами группы контроля ($p<0,05$). Более половины больных РА имели высокую вариабельность АД, у больных РА чаще фиксировали повышение АД в ночные часы (“найтпикеры”). Установлены взаимосвязи между ночным САД и уровнем ВЧ-СРБ ($r=0,36$, $p<0,05$), СОЭ ($r=0,64$, $p<0,05$).

Заключение. АГ у больных РА встречается чаще, чем в популяции (у 53,3% больных по данным “офисного” измерения АД и у 64,7% больных с учетом

данных СМАД). Проблема выявления АГ у больных ревматоидным артритом актуальна, требует скрининга и для ранней диагностики проведение СМАД.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 29–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-29-34>

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, ревматоидный артрит, маскированная артериальная гипертензия.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Никитина Н. М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, Романова Т. А.* — аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 tatyana_sherbakova@list.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ВЧ-СРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГК — глюкокортикоиды, ИМТ — индекс массы тела, КВ риск — кардиоваскулярный риск, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, МАГ — “маскированная” артериальная гипертензия, РА — ревматоидный артрит, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 04.02.2017

Рецензия получена 24.03.2017

Принята к публикации 30.03.2017

BLOOD PRESSURE AMBULATORY MONITORING AS A METHOD FOR EARLY HYPERTENSION DIAGNOSTICS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Nikitina N. M., Romanova T. A., Rebrov A. P.

Aim. To study the specifics of arterial hypertension (AH) taking the data from ambulatory monitoring (ABPM) in rheumatoid arthritis patients (RA).

Material and methods. Totally, 105 women with RA included (mean age — 55,49±7,02 y.o., mean age of RA onset — 45,17±10,87 y.o., mean duration of RA — 10,79±10,01 y., activeness by DAS28 — 5±1,14). By the data from office BP, 2 groups were selected: first group — 56 patients with RA and AH (RA+AH), second group — 49 patients with RA, non-AH. Exclusion criteria were smoking, diabetes, secondary AH, associated clinical conditions of AH, exacerbated chronic conditions, pregnancy, lactation, malignancies. Comparison group included 30 females with essential AH, non-RA and other inflammatory disorders of the joints and spine (mean age — 55,9±6,2 y.o.), controls consisted of 22 almost healthy volunteers (females, mean age — 54,13±6,25 y.o.).

Patients underwent ABPM, laboratory investigations with total cholesterol, creatinine, C-reactive protein (hsCRP), ESR. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by CKD-EPI, activeness of RA by DAS28.

Results. In general AH was found in 64,7% of RA patients, 11,4% were not aware of it, 57,3% did not control BP, and just 9,0% took 3-component antihypertension treatment. By ABPM, masked AH was found in 33,3% patients RA non-AH.

Traditional risk factors in RA patients with essential and masked hypertension had same prevalence.

By the ABPM data, RA hypertensives had worse nocturnal SBP profile comparing to AH and controls ($p<0,05$). More than a half of RA patients had high BP variability, in RA patients there was more prevalent BP raising at night (nightpeakers). The relation was found, of nocturnal SBP and HS-CRP ($r=0,36$, $p<0,05$), ESR ($r=0,64$, $p<0,05$).

Conclusion. AH in RA patients is more prevalent than in general population (53,3% by office BP, and 64,7% taking ABPM) The problem of AH screening in RA patients is important, and ABPM is recommended for earlier assessment.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 29–34

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-29-34>

Key words: ambulatory blood pressure measurement, rheumatoid arthritis, masked arterial hypertension.

V.I. Razumovskiy Research Institute of Cardiology of Saratov Medical University, Saratov.

Сердечно-сосудистые события — самая распространенная причина ухудшения жизненного прогноза у больных ревматоидным артритом (РА) [1]. По данным проведенных исследований уровень кардиоваскулярной (КВ) смертности у больных РА выше по сравнению с общей популяцией и составляет от 48% до 60% [2, 3]. Среди факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА ведущее место занимает артериальная гипертензия (АГ) [4, 5]. По данным литературы, распространенность АГ у больных РА колеблется от 40% до 70% [5-7]. Так, согласно результатам греческого исследования АТТИСА, по данным “офисного” измерения АГ встречается у 54% больных РА, еще 10% больных РА не знают о наличии у них АГ [6].

Существует три основных метода диагностики АГ: “офисное” измерение артериального давления (АД) на приеме у врача, суточное мониторирование АД (СМАД) и самостоятельное “домашнее” измерение АД больным по специальному протоколу.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2013), СМАД лучше отражает взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и поражением “органов-мишеней”, ассоциированными клиническими состояниями [8]. По данным длительного мониторирования выделяют несколько фенотипов гипертензии: АГ, гипертонию “белого халата”, “маскированную” или скрытую АГ (МАГ).

Основным определением МАГ являются дневное амбулаторное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. и/или среднесуточное амбулаторное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. при нормальном уровне “офисного” АД [9].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2013г, показаниями для проведения СМАД при подозрении на “маскированную” гипертензию являются: высокое нормальное клиническое АД; нормальное клиническое АД у лиц с бессимптомным поражением органов-мишеней и у лиц с высоким общим кардиоваскулярным (КВ) риском [10].

Распространенность МАГ в популяции, по данным различных исследований, составляет в среднем от 13% до 24% [11].

Актуальность ранней диагностики МАГ определяется тем, что у данной категории больных в течение 5-10 лет стойкая АГ развивается в 2-3 раза чаще, чем у пациентов с нормотонией [12], а риск сердечно-сосудистых событий не только выше, чем у пациентов со стабильным нормальным АД [13], но и, по некоторым данным, сопоставим с таковым у больных АГ [14].

Необходимость выполнения СМАД при РА продиктована доказанным высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных РА. Частота встречаемости скрытой АГ у больных РА изучена недостаточно.

Цель: изучить особенности АГ и частоту скрытой АГ по данным суточного мониторирования АД у больных РА.

Материал и методы

В исследование включены 105 женщин с РА (средний возраст $55,49 \pm 7,02$ лет, средний возраст дебюта РА $45,17 \pm 10,87$ лет, средняя продолжительность РА составила $10,79 \pm 10,01$ лет, активности по DAS28 — $5,00 \pm 1,14$), находящихся на стационарном лечении в отделении ревматологии ГУЗ Областная клиническая больница (г. Саратов). Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского.

Критериями включения в исследование являлись: женский пол; возраст от 45 до 74 лет (среднего и пожилого возраста, согласно классификации ВОЗ, 1968г); достоверный диагноз РА, согласно критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010); стабильная доза базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в течение не менее 4 недель; прием глюкокортикоидов (ГК) менее 7,5 мг в пересчете на преднизолон в стабильной дозе не менее 2 недель; умеренная и высокая степени активности РА. Критериями исключения являлись курение, сахарный диабет, вторичная АГ, ассоциированные клинические состояния АГ, хронические заболевания в фазе обострения, беременность, лактация, онкологические заболевания.

По данным “офисного” измерения АД пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 56 больных РА в сочетании с АГ (РА+АГ), вторую группу — 49 больных РА без АГ. Группу сравнения составили 30 женщин с эссенциальной АГ без РА и других воспалительных заболеваний суставов и позвоночника (средний возраст $55,9 \pm 6,2$ лет). Пациенты трех групп были сопоставимы по полу, возрасту (табл. 1). Группа контроля включала 22 практически здоровых добровольца (женщины, средний возраст $54,13 \pm 6,25$ года).

Проведено анкетирование пациентов с РА и АГ, в рамках которого учитывались осведомленность о наличии у пациента АГ, наличие традиционных факторов риска развития АГ, уточнялись длительность и характер приема базисных БПВП и антигипертензивной терапии.

Проведено лабораторное обследование с определением содержания общего холестерина, креатинина, определяли уровни ревматоидного фактора, С-реактивного белка высокочувствительным методом (ВЧ-СРБ), СОЭ; были рассчитаны скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы CKD-EPI, активность РА по DAS28, визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

СМАД проводили с использованием монитора BPlab с дополнительным программным обеспечением.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом
с наличием и отсутствием артериальной гипертензии и лиц группы сравнения (M±s, Me [Q25;Q75])**

Характеристики	РА+ АГ (n=56) (1)	РА без АГ (n=49) (2)	АГ (n=30) (3)
Средний возраст, годы (г)	58,11±6,45	53,7±7,26	55,9±6,2
Средний возраст дебюта РА, г	47 [43;25;54,7]	42 [38;49]	-
Средняя продолжительность РА, г	8 [4;14]	10 [3;17]	-
Средний возраст дебюта АГ, г	50,25±8,13	-	45,64±8,64
Средняя продолжительность АГ, г	8,33±7,42	-	10,1±7,4
Средняя продолжительность терапии АГ, г	3,5±4,2	-	3,3±2,69
DAS 28	5,08 [4,04;5,85]	5,25 [4,6;5,7]	-
Положительный РФ, n (%)	30 (66%)	24 (48,9%)	-
СРБ	7,15 [3,85;26,2]*	11,85 [4,3;35,8]*	3,5 [1,7;6,2]
ВАШ, средняя	6,59±2,74	5,58±2,87	-

Примечание: достоверность различий между больными основной группы и группы сравнения: * — $p < 0,05$.

нием VASOTENSE (“Пётр Телегин”, Нижний Новгород, Россия). При сохранении АД ≥ 135 и 85 мм рт.ст. при одновременном приеме 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, АГ расценивалась по данным СМАД как резистентная.

Больные РА с наличием и отсутствием АГ были сопоставимы по характеру и длительности проводимой противовоспалительной терапии. Монотерапию БПВП получали 75,0% и 77,7% больных, соответственно, ($p > 0,05$); комбинацию БПВП — 25,0% и 22,2% соответственно ($p > 0,05$); нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) более 4 раз в неделю принимали 67% больных обеих групп ($p > 0,05$). Медиана длительности приема БПВП у больных РА+АГ и у больных РА без АГ составила 5 [2;9] лет; приема ГК — 3 [1;7] и 3,5 [0,875;9] года, соответственно ($p > 0,05$).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 7.0. Для проверки нормальности распределения признака использовали метод Колмогорова-Смирнова. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — Me [Q25;Q75]. Для двух независимых групп степень достоверности рассчитывали при помощи формулы Манна-Уитни. Проводили корреляционный анализ с помощью метода Спирмена. Различия между показателями считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Частота встречаемости АГ у больных РА

У 53,3% больных РА в качестве коморбидной патологии была выявлена АГ. У 48 женщин с РА не было указаний на повышение АД в анамнезе, не выявля-

лась АГ при 3-кратном “офисном” измерении АД, из них 36 пациенткам было выполнено СМАД. По данным мониторинга АД у 24 (66,6%) больных зафиксирована нормотония, у 12 (33,3%) больных выявлена “маскированная” АГ. Больные с МАГ были сопоставимы с пациентами основной группы по возрасту, продолжительности заболевания и активности РА. Таким образом, фактическая частота встречаемости АГ у обследованных больных РА составила 64,7%, из них 11,4% больных не знали о наличии у них гипертензии.

Больше половины больных (57,8%) РА при наличии АГ и 30% больных с эссенциальной АГ не контролировали уровень АД ($p = 0,01$).

Только 9% больных РА при наличии АГ получали комбинированную 3-компонентную антигипертензивную терапию, в то время как в группе женщин с АГ комбинированную терапию получали 55,5% ($p < 0,0001$).

Факторы кардиоваскулярного риска у больных РА

Встречаемость факторов КВ риска у обследованных пациентов и лиц группы контроля представлена в таблице 2.

В результате анализа имеющихся факторов риска развития АГ было выявлено, что абдоминальное ожирение достоверно чаще встречалось у пациентов с АГ, как изолированной, так и при РА, чем у нормотензивных больных РА и у лиц группы контроля.

Избыточная масса тела чаще встречалась у больных РА, имеющих АГ. Средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов РА без АГ был достоверно меньше, чем у лиц группы контроля и у больных РА с АГ. По уровню общего холестерина пациенты всех групп были сопоставимы. В целом, гиперхолестеринемия установлена у 73% больных РА. У 50% больных РА с АГ и у 62,1% больных РА без гипертензии выявлена наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям. У 24% больных при соче-

Таблица 2

Традиционные факторы кардиоваскулярного риска у больных РА
с наличием и отсутствием АГ, у больных группы сравнения и у лиц группы контроля (M±s, Me [Q25;Q75])

Факторы риска	РА+ АГ (n=56) (1)	РА без АГ (n=37) (2)	РА + МАГ (n=12) (3)	АГ (n=30) (4)	Контроль (n=22) (5)	p
Повышение ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	38 (77,55%)*	13 (40,6%)*	9 (69,2%)*	28 (93,3%)	14 (63,63%)*	p 1,2=0,0006 p 2,3=0,04
Средний ИМТ	28,63±5,45**	23,82±3,15**#	27,93±6,77**	31,2±4,6**	27,26±5,12	p 1,2=0,0001 p 2,3=0,03
Абдоминальное ожирение, n (%)	30 (75%)	5 (20%)*	5 (50%)*	19 (79,2%)	-	p 1,2=0,0001 p 2,3=0,04
Гиперхолестеринемия, n (%)	36 (73,46%)	23 (79,31%)	9 (81,78%)	21 (77,7%)	-	p>0,05
Наследственность по ССЗ, n (%)	28 (50%)	13 (62,1%)	5 (41,6%)	12 (40%)	-	p>0,05
Индекс SCORE, средний	1,86 [0,66;3,03]*	0,58 [0,33;1,05]	0,65 [0,34;1,05]	0,82 [0,48;1,34]	0,57 [0,44;1]	p 1,2=0,0001 p 1,3=0,02
СКФ <60 мл/мин, n (%)	13 (24%)	0%**	1 (10%)*	10 (29,6%)	-	p 1,2=0,001 p 1,3=0,04

Примечание: достоверность различий между пациентами: по сравнению с больными группы сравнения (4): * — p<0,05, ** — p<0,01; по сравнению с лицами группы контроля (5): # — p<0,05, ** — p<0,01.

Таблица 3

Среднесуточный профиль АД у больных основных групп, пациентов группы сравнения и у лиц группы контроля

	РА+АГ (n=38) (1)	РА без АГ (n=24) (2)	РА+МАГ (n=12) (3)	АГ (n=30) (4)	Контроль (n=22) (5)	p
Среднее САД/ Среднее ДАД день	132,13±15,5/80,71±8,6	115,94±8,46/76,47±7,03	137,58±9,15/88,5±6,24	126,9±14/78±8,45	118,59±6,2/76,86±4,32	p 1,2=0,00001 p 2,3=0,00001 p 2,4=0,0039 p 3,4=0,01 p 3,5=0,00001
Среднее САД/ Среднее ДАД ночь	128,34±20,6/73,78±10,4	110,16±10,3/70,44±6,6	137±14,5/84±5,59	118±15,25/68,5±8,29	107±6,27/68±6,16	p 2,5<0,05

тании РА и АГ, у 29,6% пациентов с АГ выявлено снижение СКФ (p=0,16). Лишь у 10% больных РА со скрытой АГ выявлялось снижение СКФ, что было существенно реже, чем у больных РА и АГ и при их сочетании. У больных РА без АГ снижение СКФ зафиксировано не было.

Результаты суточного мониторингирования артериального давления

Показатели СМАД у обследованных больных представлены в таблице 3.

Больные РА с МАГ и пациенты РА с АГ при сопоставимом уровне среднесуточного АД имели достоверно более высокий уровень АД в ночные часы, чем больные РА без АГ, лица группы сравнения и группы контроля, что можно объяснить отсутствием у больных РА адекватной антигипертензивной терапии, особенно при наличии скрытой АГ.

У больных РА при наличии МАГ выявлена взаимосвязь между уровнем ночного САД и СОЭ (r=0,64, p<0,05), у больных РА в сочетании с АГ между уровнем ночного САД и уровнем ВЧ-СРБ (r=0,36, p<0,05);

уровнем дневного ДАД при “маскированной” гипертензии и величиной индекса SCORE/EULAR (r=0,86, p<0,05), индексом ригидности артерий (r=0,86, p<0,05).

Выявлена взаимосвязь между величиной пульсового АД и возрастом пациентов с РА (r=0,49, p<0,05); возрастом пациента в дебюте РА (r=0,44, p<0,05).

Таким образом, активность РА и нарушения эластических свойств сосудистой стенки могут являться предикторами развития МАГ у больных РА.

Более 60% больных РА с АГ, больных РА с МАГ и больных АГ имели высокую вариабельность АД, определяемую по повышению хотя бы одного из четырех показателей вариабельности САД, ДАД в дневные и/или ночные часы. Повышенная вариабельность АД у больных РА, у пациентов с АГ и при сочетании РА и АГ встречалась достоверно чаще, чем у пациентов РА без АГ и у лиц группы контроля (p<0,001). Установлены взаимосвязи между показателями вариабельности АД и возрастом пациента в дебюте РА (r=0,33, p<0,05); уровнем ВЧ-СРБ (r=0,36, p<0,05); уровнем дневного ДАД (r=0,35,

$p < 0,05$); уровнем пульсового АД ($r = 0,31$, $p < 0,05$); кратностью приема НПВП ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

В нашем исследовании почти каждый третий больной с гипертензией, вне зависимости от наличия суставной патологии, имел высокую ночную вариабельность САД, а у больных РА без АГ ночная вариабельность САД встречалась достоверно реже ($p < 0,05$) (рис. 1).

По данным СМАД среди пациентов с РА, вне зависимости от наличия у них АГ, достоверно чаще выявлялось повышение уровня ночного АД (найтпикеры), чем у больных с АГ, но без суставной патологии (рис. 2).

Самый высокий уровень ночного АД был у больных РА при наличии МАГ.

Обсуждение

У 53,3% больных РА без проведения СМАД на амбулаторном этапе или при госпитализации по поводу РА диагностировали АГ. При проведении СМАД число больных РА с АГ увеличилось на 11,4%. В нашем исследовании у 33,3% больных РА без АГ при проведении СМАД была выявлена скрытая АГ, что несколько чаще, чем в исследовании АТТІСА [6].

У больных РА с МАГ и у больных РА в сочетании с АГ традиционные факторы риска были сопоставимы. Активность РА и нарушения эластических свойств сосудистой стенки могут служить предикторами наличия МАГ у больных РА.

Высокая сердечно-сосудистая смертность больных РА сопоставима со смертностью больных сахарным диабетом 2 типа, с удвоением риска ССЗ в течение трех лет, несмотря на более частые визиты ревматологических больных [15]. Помимо основных причин, таких как субклиническое поражение сердца при ревматических заболеваниях, накопление классических факторов КВ риска и нежелательные реакции препаратов, использующихся для лечения РА, это может объясняться недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей-ревматологов и пациентов [1]. В работе британских ученых продемонстрирована недооценка КВ риска в первичном звене здравоохранения [7].

Высказывается предположение, что, несмотря на более низкий ИМТ у больных РА по сравнению с больными АГ, риск развития ССО не снижается из-за высокого содержания прокатаболических цитокинов [16].

У каждого третьего больного РА при наличии АГ и у пациентов с АГ выявлено снижение СКФ, что в настоящий момент рассматривается в качестве маркера КВ риска у больных РА [17].

По данным СМАД более 60% больных РА имели высокую вариабельность АД. По данным литературы у таких пациентов наблюдаются более выраженные нарушения функции эндотелия по сравнению с больными с нормальной вариабельностью АД вследствие

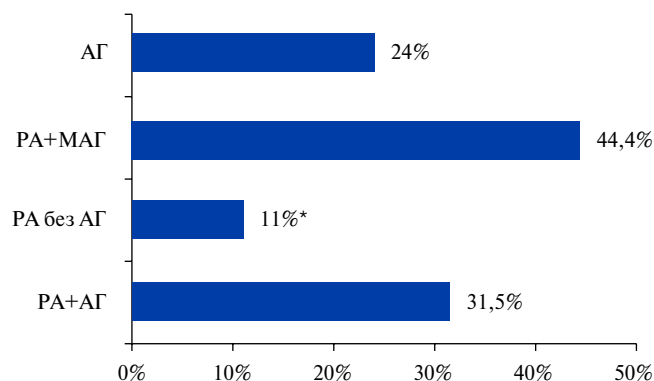


Рис. 1. Частота встречаемости высокой вариабельности ночного САД. Примечание: достоверность различий с группой сравнения * — $p < 0,05$.

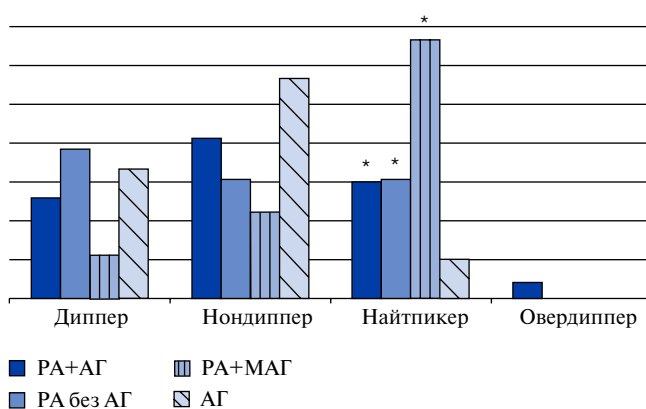


Рис. 2. Суточный профиль АД у больных РА с наличием и отсутствием АГ и у пациентов группы сравнения.

Примечание: достоверность различий по сравнению с больными РА (группа сравнения) * — $p < 0,05$.

подавления продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов [18].

В нашем исследовании выявлены взаимосвязи между вариабельностью АД и возрастом пациента в дебюте РА, уровнем ВЧ-СРБ, дневным уровнем ДАД, пульсовым АД, кратностью приема НПВП. Согласно собственным данным, почти 30% больных с гипертензией вне зависимости от наличия суставной патологии имели высокую ночную вариабельность САД, которая по данным литературы, сопряжена с дополнительным 51% риском развития ССО [19]. В качестве одной из причин нарушения суточного ритма АД в ночные часы у больных с сочетанием РА и АГ может рассматриваться неадекватная антигипертензивная терапия [20]. Более половины больных РА в нашем исследовании не контролировали уровень АД, только 9% пациентов получали комбинированную 3-компонентную антигипертензивную терапию.

Заключение

РА является заболеванием с доказанным высоким кардиоваскулярным риском. АГ у больных РА встречается чаще, чем в популяции и может протекать субклинически: “маскированная” АГ выявлена

у 33,3% больных РА без АГ, по данным СМАД. Таким образом, у 64,7% больных РА диагностирована АГ.

По данным СМАД, у больных РА с гипертензией был достоверно хуже профиль ночного САД по сравнению с больными с АГ и лицами группы контроля ($p < 0,05$). Более половины больных РА имели высокую вариабельность АД и не контролировали АД. У больных РА вне зависимости от наличия или отсутствия гипертензии существенно чаще выявлялось повышение АД в ночные часы (найпикеры).

Литература

- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan; 76(1): 17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(9): 1524-9.
- Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Recent Advances in the Understanding of the Pivotal Role of Inflammation, Risk Predictors and the Impact of Treatment. *Rheumatology* 2014; 53(12): 2143-54.
- Dougados M, Sourbier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 62-8.
- Nikitina NM, Afanas'ev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya revmatologiya* 2015; 1: 39-43. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-39-43. Russian (Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Романова Т.А., Ребров А.П. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. *Современная ревматология* 2015; 1: 39-43).
- Protergerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, et al. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(5): R142.
- Monk HL, Muller S, Mallen CD, et al. Cardiovascular screening in rheumatoid arthritis: a cross-sectional primary care database study. *BMC Fam Pract*. 2013 Oct 10; 14: 150. doi: 10.1186/1471-2296-14-150.
- Recommendations for treatment of hypertension. ESH/ESC 2013. *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 1(105): 7-94).
- Parati G, Stergion G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014; 32(7): 1359-66.
- Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Clinical guidelines Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij vestnik* 2015; 1: 3-30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник* 2015; 1: 3-30).
- Filipovsky J. White-coat hypertension and masked hypertension. *Vnitr Lek*. 2015; 61(5): 401-5.
- Anthony J Viera, Daichi Shimbo. Ambulatory blood pressure phenotypes and the risk for hypertension. *Prevention of hypertension: public health*. 2014; 16: 481.
- Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(20): 2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
- Lyamina NP, Malinova LI, Nalivaeva AV, et al. Masked hypertension in midlife working women. *Kardiologiya* 2016; 3: 30-4. Russian (Лямина Н.П., Малинова Л.И., Наливаева А.В. и др. Маскированная артериальная гипертензия у работающих женщин среднего возраста: аспекты скрининга и прогноза. *Кардиология* 2016; 3: 30-4). DOI: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.3.30-34
- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 1571-9. doi: 10.1002/art.24836.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 107: 1303-7.
- Tyapkina MA, Voloshinova EV, Rebrov AP. Glomerular filtration rate as a marker of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nefrologiya i dializ* 2013; 15(4): 339-40. Russian (Тяпкина М.А., Волошинова Е.В., Ребров А.П. Скорость клубочковой фильтрации как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом. *Нефрология и диализ* 2013; 15(4): 339-40).
- Kazuomi K. Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? *Hypertension* 2005; 45: 485-6.
- Nikitina NM, Romanova TA, Afanas'ev IA, et al. Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis. What you need to know for the diagnosis and consider the treatment? *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2016; 12(5): 547-52. Russian (Никитина Н.М., Романова Т.А., Афанасьев И.А. и др. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(5): 547-52. DOI: 10.20996/1819-64-46-2016-12-5-547-552.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008; 336: 1475-82. doi: 10.1136/bmj.39609.449676.25.

При сопоставимости частоты встречаемости традиционных факторов риска АГ у больных РА с АГ и "маскированной" гипертензией, активность РА и нарушения эластических свойств сосудистой стенки могут являться предикторами развития МАГ при РА.

Проблема АГ у больных ревматоидным артритом актуальна, что требует скрининга и тщательного контроля АД. Проведение СМАД у больных РА позволит своевременно диагностировать АГ и оптимизировать терапию пациентов.

РОЛЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Дружилов М. А.¹, Бетелева Ю. Е.¹, Дружилова О. Ю.², Андреева Е. С.², Кузнецова Т. Ю.²

Цель. Провести сравнительный анализ параметров структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с абдоминальным ожирением в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, верифицированного на основании эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира.

Материал и методы. Обследовано 108 нормотензивных мужчин без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, в возрасте 46-55 лет включительно (средний возраст 48,7±2,0 года), с абдоминальным ожирением (окружность талии >94 см), проводились определение липидного спектра и сахарного профиля крови, эхокардиография, бифункциональное суточное мониторирование артериального давления с оценкой скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте и индекса аугментации.

Результаты. Пациенты с эпикардиальным ожирением отличались более высокими значениями индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) (119,4±8,9 г/м² против 100,4±15,9 г/м², p<0,001, 47,9±5,3 г/м^{2,7} против 39,2±6,7 г/м^{2,7}, p<0,001), индекса относительной толщины стенок ЛЖ (0,42±0,03 против 0,39±0,04, p<0,01), индексированного объема левого предсердия (22,3±3,4 мл/м² против 20,1±2,2 мл/м², p<0,01), СПВ в аорте (8,4±0,4 м/с против 7,6±0,4 м/с, p<0,001) и индекса аугментации (-39,4±12,2% против -46,3±10,6%, p<0,01). В группе лиц с эпикардиальным ожирением чаще выявлялись гипертрофия ЛЖ (25,9% (33,3%) против 6,2% (7,4%), p<0,01) и эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ (74,8% против 11,1%, p<0,01).

Заключение. Показано наличие ассоциации эпикардиального ожирения, определяемого на основании эхокардиографической оценки толщины эпикардиального жира, с параметрами, характеризующими структурно-функциональное ремоделирование сердца. Пациенты с эпикардиальным ожирением отличаются увеличением индексированных показателей массы миокарда ЛЖ и объема левого предсердия, более высокой частотой гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, что, наиболее вероятно, лежит в основе развития в последующем хронической сердечной недостаточности, а также различных нарушений сердечного ритма.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 35–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39>

Ключевые слова: эпикардиальное ожирение, толщина эпикардиального жира, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка.

¹Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., начальник терапевтического отделения стационара, Бетелева Ю. Е. — врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики стационара, Дружилова О. Ю. — аспирант кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Андреева Е. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, 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

АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТ — окружность талии, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 30.01.2017

Рецензия получена 02.02.2017

Принята к публикации 09.02.2017

THE ROLE OF EPICARDIAL OBESITY IN THE DEVELOPMENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL REMODELING OF THE HEART

Druzhilov M. A.¹, Beteleva Yu. E.¹, Druzhilova O. Yu.², Andreeva E. S.², Kuznetsova T. Yu.²

Aim. To perform the comparison of the heart structural and functional parameters in abdominal obesity patients depending on the presence epicardial fat tissue verified by echocardiographically defined thickness of the fat deposition.

Material and methods. Totally, 108 normotensive males included, with no clinical signs of cardiovascular diseases, age 46-55 y.o. (mean age 48,7±2,0 y.o.), with abdominal obesity (waist circumference >94 cm). The assessment included lipid profile and glycemia, echocardiography, bifunctional ambulatory blood pressure monitoring with the assessment of pulse wave velocity (PWV) in aorta, and augmentation index.

Results. Epicardial obesity patients had higher left ventricle (LV) myocardial mass index (119,4±8,9 g/m² vs 100,4±15,9 g/m², p<0,001, 47,9±5,3 g/m^{2,7} vs 39,2±6,7 g/m^{2,7}, p<0,001), index of the relative LV walls thickness (0,42±0,03 vs 0,39±0,04, p<0,01), index of the left atrium volume (22,3±3,4 mL/m² vs 20,1±2,2 mL/m², p<0,01), PWV in aorta (8,4±0,4 m/s vs 7,6±0,4 m/s, p<0,001) and augmentation index (-39,4±12,2% vs -46,3±10,6%, p<0,01). In the group of epicardial obesity patients there was more prevalent LV hypertrophy (25,9% (33,3%) vs 6,2% (7,4%), p<0,01) and echo signs of diastolic LV dysfunction (74,8% vs 11,1%, p<0,01).

Conclusion. The association revealed, of the epicardial obesity defined by echo assessment of epicardial fat thickness, with parameters of structural and functional remodeling of the heart. Epicardial obesity patients have higher indexed values of LV myocardial mass and left atrium volume, more prevalent hypertrophy and diastolic LV dysfunction, which does, probably, underlie the development of chronic heart failure and rhythm disorders.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 35–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39>

Key words: epicardial obesity, epicardial fat thickness, left ventricle hypertrophy, diastolic dysfunction of the left ventricle.

¹Medical-Sanitary Institution of FSS of Russia in Karelia Republic, Petrozavodsk;

²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

С учетом продолжающегося роста распространенности в большинстве стран мира, ожирение становится одним из главных факторов риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии [1].

Результаты многочисленных исследований и мета-анализов доказали независимое от других факторов неблагоприятное влияние ожирения на общую и сердечно-сосудистую смертность, риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, на основании результатов Framingham Heart Study было показано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на одну единицу сопровождается увеличением риска развития ХСН на 5% и 7% у мужчин и женщин, соответственно [2].

При ожирении различные метаболические, дисгормональные, гемодинамические нарушения в организме, оказывая влияние на сердечную мышцу, приводят к структурно-функциональному ремоделированию сердца. Развиваются такие изменения, как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), увеличение полости левого предсердия (ЛП), доклиническое снижение диастолической и систолической функции ЛЖ, приводящие в конечном итоге к формированию ХСН [3].

При этом остаются до конца не выясненными патофизиологические механизмы, лежащие в основе данной ассоциации. Недавно проведенные исследования показали влияние распределения жировой ткани на характер ремоделирования ЛЖ при ожирении. Так, по результатам the Dallas Heart Study (n=2710, пациенты без ССЗ) абдоминальная висцеральная жировая ткань (ВЖТ), измеренная с помощью магнитно-резонансной томографии, была ассоциирована с концентрическим ремоделированием ЛЖ, снижением сердечного выброса и повышенным системным сосудистым сопротивлением. Наоборот, при более выраженной подкожной жировой клетчатке чаще отмечалось наличие эксцентрического ремоделирования ЛЖ, высокого сердечного выброса и сниженного системного сосудистого сопротивления [4].

Возрастающий интерес к изучению ВЖТ как активного эндокринного органа сопровождается появлением многочисленных данных о свойствах различных висцеральных жировых депо, в том числе эктопических. Не исключением стала и эпикардиальная ВЖТ, предлагаемая различными авторами в качестве связующего звена между ожирением и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [5].

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), располагающаяся между миокардом и висцеральным перикардом, является депо висцерального жира вокруг сердца и источником различных биологически активных веществ, оказывающих влияние на миокард и коронарные артерии. Кровоснабжаясь

ветвями коронарных артерий, ЭЖТ имеет одну и ту же систему микроциркуляции, что и подлежащий миокард, вследствие отсутствия фасции, разделяющей эти структуры [5].

Результаты целого ряда исследований позволили предположить наличие ассоциации между ЭЖТ и структурно-функциональными характеристиками ЛЖ и ЛП [6]. В качестве патогенетических механизмов развития ремоделирования сердца и его функциональных изменений при патологическом увеличении ЭЖТ предполагаются митохондриальная дисфункция и окислительный стресс, инсулинорезистентность, апоптоз кардиомиоцитов, воспаление и фиброз, дисбаланс секретируемых эпикардиальным жиром адипокинов и цитокинов, а также прямое липотоксическое действие на миокард липидов и свободных жирных кислот [7].

Целью настоящего исследования являлся сравнительный анализ параметров структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с абдоминальным ожирением в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, верификация которого осуществлялась на основании эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) [5]. Для исключения влияния артериальной гипертензии на процессы кардиоваскулярного ремоделирования в данное исследование были включены нормотензивные пациенты.

Материал и методы

Обследовано 108 нормотензивных мужчин без клинических признаков ССЗ, в возрасте от 46 до 55 лет включительно (средний возраст $48,7 \pm 2,0$ года), с абдоминальным ожирением, которое диагностировали по величине окружности талии (ОТ), превышающей 94 см. Артериальную гипертензию исключали на основании результатов суточного мониторинга артериального давления (АД) при отсутствии гипотензивной терапии [8]. Проводили анализ липидного спектра и сахарного профиля крови, эхокардиографию с оценкой ТЭЖ (аппарат "Logiq 5", General Electric, Германия), бифункциональное суточное мониторирование АД с оценкой показателей сосудистой жесткости: скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте и индекса аугментации (монитор ВРlab "МнСДП-3", ООО "Петр Телегин", Россия).

Эхокардиографию выполняли датчиком 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Толщину стенок ЛЖ и размеры полостей сердца определяли из парастеральной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ вычисляли по формуле Devereux. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывали как соотношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела, а также к росту (в метрах) в степени 2,7. За гипертрофию ЛЖ принимали значения индекса

массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), равные или превышающие 125 г/м^2 или $49 \text{ г/м}^{2,7}$, соответственно [9]. Объем ЛП определяли с помощью модели “эллипсоида”. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали по стандартной методике с использованием импульсно-волнового доплера. Рассчитывали время изоволюметрического расслабления желудочков (IVRT), время замедления пика Е трансмитрального диастолического потока (DTe), соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (Е/А), оценивались скоростные показатели кровотока из правой верхней легочной вены. За диастолическую дисфункцию ЛЖ принимали отклонение от нормы всех трех вышеуказанных показателей [9].

Эпикардиальный жир, который определялся как эконегативное пространство между стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда, визуализировали за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме с использованием парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое считали анатомическим ориентиром [5]. Измерения проводили в течение трех сердечных циклов, за значение ТЭЖ принимали среднее из трёх последовательных величин.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica v.10. Количественные данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для качественных данных определялись частоты (%). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t . Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью двустороннего t -критерия Стьюдента, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости p равном 0,05.

Результаты

В таблице 1 отражены основные характеристики исследуемой группы пациентов. Средняя величина ИМТ и ОТ составила $31,6 \pm 3,3 \text{ кг/м}^2$ и $106,1 \pm 5,7 \text{ см}$, соответственно. ИМТ, равный или превышающий $30,0 \text{ кг/м}^2$, отмечался у 63 пациентов (58,3%), от $25,0$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$ — у 45 пациентов (41,7%). Нарушения углеводного обмена были выявлены у 21 пациента (19,4%), из них сахарный диабет 2 типа — в 12 случаях, повышение гликемии натощак — в 6 случаях, нарушенная толерантность к глюкозе — в 3 случаях. Различные варианты дислипидемии диагностированы у 99 (91,7%) лиц.

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	$48,7 \pm 2,0$
Индекс массы тела, кг/м^2	$31,6 \pm 3,3$
Индекс массы тела $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, %	58,3
Окружность талии, см	$106,1 \pm 5,7$
Нарушение углеводного обмена, %	19,4
Дислипидемия, %	91,7
Среднесуточное систолическое АД, мм рт.ст.	$117,8 \pm 5,2$
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт.ст.	$73,6 \pm 4,4$
Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	$7,8 \pm 0,5$
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м^2	$105,1 \pm 16,6$
Индекс массы миокарда ЛЖ, $\text{г/м}^{2,7}$	$41,4 \pm 7,4$
Гипертрофия ЛЖ, %	11,1 (13,9)
Индексированный объем левого предсердия, мл/м^2	$20,7 \pm 2,7$
Эхо-признаки ДД ЛЖ, %	26,9
ТЭЖ, мм	$5,0 \pm 1,2$

Сокращения: АД — артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, СПВ — скорость пульсовой волны, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

Среднесуточные значения систолического и диастолического АД в целом по группе составили $117,8 \pm 5,2 / 73,6 \pm 4,4 \text{ мм рт.ст.}$, СПВ в аорте — $7,8 \pm 0,5 \text{ м/с}$.

Индекс массы миокарда ЛЖ составил в среднем $105,1 \pm 16,6 \text{ г/м}^2$ ($41,4 \pm 7,4 \text{ г/м}^{2,7}$), индексированный объем ЛП — $20,7 \pm 2,7 \text{ мл/м}^2$. Гипертрофия ЛЖ верифицирована у 12 (11,1%) пациентов (при расчете ИММ ЛЖ первым методом) и у 15 (13,9%) пациентов (при расчете ИММ ЛЖ вторым методом). Фракция выброса ЛЖ, определенная методом Симпсона, у всех пациентов превышала 55%. Эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ были выявлены у 29 (26,9%) лиц.

Среднее значение ТЭЖ по группе составило $5,0 \pm 1,2 \text{ мм}$. Эпикардиальное ожирение, диагностированное нами на основании наличия ТЭЖ, равной или превышающей величину 75-го перцентиля (5,8 мм), отмечалось у 27 (25,0%) пациентов.

Для оценки наличия и выраженности корреляционных взаимосвязей ТЭЖ с возрастом, маркерами ожирения (ИМТ и ОТ), метаболическими факторами риска и параметрами кардиоваскулярного ремоделирования был проведен корреляционный анализ. Значения коэффициентов линейной корреляции представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, получена высокодостоверная прямая корреляция ТЭЖ средней силы ($r \geq 0,30$) с ИМТ (0,47, $p < 0,001$), ИММ ЛЖ (0,31, $p < 0,001$), среднесуточной СПВ в аорте (0,58, $p < 0,001$), а также уровнем глюкозы крови натощак (0,39, $p < 0,001$). Достоверная прямая корреляция меньшей силы ($r < 0,30$) выявлена с возрастом (0,29, $p < 0,01$), ОТ (0,22, $p < 0,05$), объемом ЛП (0,28, $p < 0,01$) и индекси-

Таблица 2

Корреляционные характеристики показателя
толщины эпикардиального жира

Анализируемый параметр	Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r)
Возраст	0,29**
ИМТ	0,33***
Окружность талии	0,22*
Сахар крови натощак	0,39***
ОЛП	0,28**
Индексированный ОЛП	0,23*
ИММ ЛЖ (г/м ²)	0,27**
ИММ ЛЖ (г/м ^{2,7})	0,31***
среднесуточная СПВ в аорте	0,58***

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОЛП — объем левого предсердия, СПВ — скорость пульсовой волны.

рованным объемом ЛП (0,23, $p < 0,05$). Не было отмечено значимой корреляции ТЭЖ с показателями липидного спектра крови и уровнями АД.

При проведении сравнительного анализа параметров структурно-функционального ремоделирования сердца в группах с наличием/отсутствием критерия эпикардиального ожирения (табл. 3) пациенты с ТЭЖ, равной или превышающей величину 75-го перцентиля, отличались более высокими значениями ИММ ЛЖ ($119,4 \pm 8,9$ г/м² против $100,4 \pm 15,9$ г/м², $p < 0,001$, $47,9 \pm 5,3$ г/м^{2,7} против $39,2 \pm 6,7$ г/м^{2,7}, $p < 0,001$), индекса относительной толщины стенок ЛЖ ($0,42 \pm 0,03$ против $0,39 \pm 0,04$, $p < 0,01$) и индексированного объема ЛП ($22,3 \pm 3,4$ мл/м² против $20,1 \pm 2,2$ мл/м², $p < 0,01$).

В группе лиц с эпикардиальным ожирением чаще выявлялись гипертрофия ЛЖ (25,9% против 6,2% ($p < 0,01$) при пороговой величине ИММ ЛЖ 125 г/м², 33,3% против 7,4% ($p < 0,01$) при пороговой величине ИММ ЛЖ 49 г/м^{2,7}) и эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ (74,8% против 11,1%, $p < 0,01$). При этом, сравниваемые группы не отличались по средней величине ОТ: $107,9 \pm 8,6$ см и $105,5 \pm 4,2$ см ($p > 0,05$).

При отсутствии статистически достоверных различий в уровнях среднесуточного систолического и диастолического АД ($118 \pm 7,4/74,3 \pm 4,8$ мм рт.ст. против $117,5 \pm 4,3/73,4 \pm 4,2$ мм рт.ст.) пациенты с эпикардиальным ожирением характеризовались также более высокими значениями показателей артериальной жесткости: СПВ в аорте ($8,4 \pm 0,4$ м/с против $7,6 \pm 0,4$ м/с, $p < 0,001$) и индекса аугментации ($-39,4 \pm 12,2\%$ против $-46,3 \pm 10,6\%$, $p < 0,01$).

Обсуждение

На популяционном уровне результаты многочисленных эпидемиологических исследований и мета-

Таблица 3

Параметры структурно-функционального
ремоделирования сердца в зависимости
от наличия эпикардиального ожирения

Показатель	ТЭЖ ≥ 75 -го перцентиля (n=27)	ТЭЖ < 75 -го перцентиля (n=81)
ИММ ЛЖ, г/м ²	$119,4 \pm 8,9^{**}$	$100,4 \pm 15,9^{**}$
ИММ ЛЖ, г/м ^{2,7}	$47,9 \pm 5,3^{**}$	$39,2 \pm 6,7^{**}$
ИОТ	$0,42 \pm 0,03^*$	$0,39 \pm 0,04^*$
ГЛЖ, %	$25,9^* (33,3^{\dagger})$	$6,2^* (7,4^{\dagger})$
Индексированный ОЛП, мл/м ²	$22,3 \pm 3,4^*$	$20,1 \pm 2,2^*$
ДД ЛЖ, %	$74,8^*$	$11,1^*$

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

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс относительной толщины стенок, ОЛП — объем левого предсердия, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

анализов доказали роль ожирения в развитии и прогрессировании ряда ССЗ, в том числе ХСН [1].

В процессе идентификации патофизиологических механизмов, лежащих в основе данной ассоциации, изменялись концептуальные модели ремоделирования структурно-функциональных свойств сердца при ожирении. Так, существовавшая с 1980-х годов точка зрения, согласно которой ожирение всегда ассоциировано с развитием эксцентрической гипертрофии ЛЖ вследствие перегрузки объемом, была опровергнута результатами последующих исследований. Было показано, что у пациентов с ожирением преобладающим паттерном является концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия ЛЖ, сочетающиеся с повышенной сосудистой жесткостью и системным сосудистым сопротивлением [10].

Результаты других исследований продемонстрировали, что ожирение, верифицированное только на основании пороговой величины ИМТ, в отсутствие ассоциированных состояний и заболеваний, в том числе инсулинорезистентности и артериальной гипертензии, не сопровождается развитием ремоделирования и гипертрофии ЛЖ, а метаболические нарушения и преобладающая абдоминальная и эктопическая ВЖТ являются главными предикторами нарушенной морфологии и функции ЛЖ [4, 7, 11].

Данные факты еще раз доказывают существование гетерогенности фенотипов ожирения, главным определяющим критерием которых является характер распределения жировой ткани, выраженность и функциональная активность ВЖТ в составе абдоминального и эктопических висцеральных жировых депо [2].

В целом ряде работ было продемонстрировано, что как ЭЖТ, так и интракардиальное ожирение (стеатоз) оказывают влияние на структурно-функциональные свойства миокарда желудочков и предсердий [12]. В данном исследовании было также пока-

зано наличие корреляционных взаимосвязей показателя выраженности ЭЖТ (ТЭЖ) с параметрами, характеризующими кардиальное ремоделирование — ИММ ЛЖ и индексированным объемом ЛП.

Поскольку эхокардиографически определяемую ТЭЖ отличает наличие высокой корреляционной связи с объемом ЭЖТ по данным магнитно-резонансной томографии (0,91, $p < 0,01$) [5], а также количеством интрамиокардиального жира, измеренного с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (0,79, $p = 0,01$) [13], данный показатель может служить маркером эпикардиального ожирения.

Мы показали, что пациенты с эпикардиальным ожирением, верифицированным на основании пороговой величины ТЭЖ, равной или превышающей значение 75-го перцентиля (5,8 мм), отличаются более высокими значениями ИММ ЛЖ, индекса относительной толщины стенок ЛЖ и индексированного объема ЛП, а также более высокой частотой гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ.

Отсутствие различий подгрупп пациентов с наличием/отсутствием эпикардиального ожирения по величине ОТ может являться еще одним подтверждением превалирующего значения локального эктопического висцерального жирового депо в патогенезе кардиального ремоделирования [14].

Наличие более высоких показателей артериальной жесткости в группе пациентов с эпикардиальным

ожирением, в том числе по данным ранее выполненного нами исследования [15], может являться еще одним патофизиологическим механизмом, объясняющим развитие структурно-функционального ремоделирования сердца.

Понимание данных механизмов может позволить разработать как фармакологические, так и немедикаментозные методы нормализации метаболизма и блокирования липотоксических эффектов в сердце для профилактики развития ХСН и других сердечно-сосудистых событий при ожирении. Одним из таких подходов, наиболее очевидно, должны стать вмешательства, направленные на редукцию эпикардиального ожирения [6].

Заключение

Показано наличие ассоциации эпикардиального ожирения, определяемого на основании эхокардиографической оценки ТЭЖ, с параметрами, характеризующими структурно-функциональное ремоделирование сердца. Пациенты с эпикардиальным ожирением отличаются увеличением индексированных показателей массы миокарда ЛЖ и объема ЛП, более высокой частотой гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, что, наиболее вероятно, лежит в основе развития в последующем ХСН, а также различных нарушений сердечного ритма.

Благодарности. Работа выполнена в рамках проекта 16-07-01289 А, поддержанного фондом РФФИ.

Литература

1. Finucane M, Stevens G, Cowan M, 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: 557-67.
2. Kim S, Despres J, Koh K. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *European Heart Journal* 2016; 37: 3560-8.
3. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Heart morphology, structure, and function in obesity. *Russ J Cardiol* 2012; 4(96): 93-9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4(96): 93-9).
4. Neeland I, Gupta S, Ayers C, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 800-7.
5. Iacobellis G, Willens H. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 23: 1311-9.
6. Salazar J, Luzardo E, Mejías J, et al. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications. *Cardiology Research and Practice* 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1291537>.
7. Iacobellis G, Bianco A. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2011; 22(11): 450-7.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertension* 2013; 31: 1281-357.
9. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
10. Aurigemma G, De Simone G, Fitzgibbons T. Cardiac Remodeling in Obesity. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 142-2.
11. Nazare J, Smith J, Borel A, et al. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). *Am J Cardiol* 2015; 115: 307-15.
12. Matloch Z, Kotulak T, Haluzik M. The Role of Epicardial Adipose Tissue in Heart Disease. *Physiol Res* 2016; 65: 23-32.
13. Malavazos A, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1831-5.
14. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost* 2013; 110: 651-60.
15. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia* 2016; 2(56): 52-6. Russian (Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология* 2016; 2(56): 52-6).

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ ПРИ КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Логачева И. В.¹, Рязанова Т. А.^{1,2}, Макарова В. Р.^{1,2}, Авзалова Ф. Р.², Максимов Н. И.¹

Цель. Изучить структурно-геометрические и функциональные нарушения сердца у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), при наличии висцерально-абдоминального ожирения и определить степень ассоциации толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) с кардиометаболическими факторами риска (ФР).

Материал и методы. В исследование включено 90 стационарных больных мужского пола с АГ и ИБС с метаболически нездоровым фенотипом (МНЗФ) в возрасте $61,2 \pm 1,7$ года с нормальным весом (29 чел.) — I группа, избыточной массой тела (31 чел.) — II группа и ожирением (30 чел.) — III группа, а также 30 чел. с метаболически здоровым фенотипом. Всем больным проводили антропометрический скрининг, расчет индексов висцерального ожирения (VAI) и инсулинорезистентности (HOMA-IR), исследовался липидный профиль, по данным эхокардиографии оценивалась величина индекса массы миокарда (ИММ) и ТЭЖ, определялся характер гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и диастолической дисфункции (ДД).

Результаты. Наличие ожирения способствовало повышению значений метаболических ФР у тучных больных. Особо информативными являлись индексы VAI ($4,47 \pm 0,27$; $p < 0,001$) и HOMA-IR ($5,12 \pm 0,32$; $p < 0,001$). У больных с ожирением показана ассоциативная связь ИММ и VAI ($r = 0,81$, $p < 0,001$), преобладание концентрической ГЛЖ с формированием рестриктивной ДД миокарда. Независимо от величины абдоминального ожирения, выявлено увеличение ТЭЖ у больных с МНЗФ и подтверждена ее связь с основными метаболическими ФР и структурно-геометрическими показателями сердца.

Заключение. Кардиологические больные с АГ и ИБС при МНЗФ имели повышенные уровни метаболических маркеров аномального фенотипа, значения которых возрастали при наличии ожирения. У тучных пациентов (II и III группы) преобладающим трендом являлась концентрическая ГЛЖ, рестриктивный тип ДД, значимое увеличение преднагрузки и объема левого предсердия. Подтверждено значение ТЭЖ, как маркера висцерального ожирения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ожирение у больных с коморбидной кардиальной патологией способствует существенному повышению кардиометаболических ФР, усугубляет ремоделирование сердца и негативно влияет на функцию сердечной мышцы.

Ключевые слова: коморбидная кардиальная патология, ремоделирование, эпикардиальный жир.

¹ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, Ижевск; ²БУЗ УР Республиканский клинично-диагностический центр МЗ УР, Ижевск, Россия.

Логачева И. В.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики ФПК и ПП, Рязанова Т. А. — врач отделения ультразвуковой диагностики, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики, Макарова В. Р. — врач аритмологического отделения, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики, Авзалова Ф. Р. — врач кардиологического отделения, Максимов Н. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики ФПК и ПП.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): logiv@udm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ВО — висцеральное ожирение, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГП_н — глюкоза плазмы натощак, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДР/КДО — конечный диастолический размер/объем, КМР — кардиометаболический риск, КСР/КСО — конечный систолический размер/объем, ЛЖ — левый желудочек, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, МС — метаболический синдром, МС_д — диастолический миокардиальный стресс, ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер, ТГ — триглицериды, ОШ — отношение шансов, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФК — функциональный класс, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, VAI — индекс висцерального ожирения, V_{лп} — объем левого предсердия.

Рукопись получена 16.02.2017

Рецензия получена 13.03.2017

Принята к публикации 30.03.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 40–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-40-46>

HEART REMODELING IN OVERWEIGHT AND OBESITY WITH CARDIAC COMORBIDITIES

Logacheva I. V.¹, Ryazanova T. A.^{1,2}, Makarova V. R.^{1,2}, Avzalova F. R.², Maksimov N. I.¹

Aim. To assess structural geometric and functional disorders of the heart in males with coronary heart disease (CHD) comorbid with arterial hypertension (AH) and with visceral abdominal obesity, and to evaluate the grade of association of epicardial fat thickness (EFT) with cardiometabolic risk factors (RF).

Material and methods. Totally, 90 in-patients included, males with AH and CHD and with metabolically unhealthy phenotype (MUP) at the age $61,2 \pm 1,7$ y.o. with normal bodyweight ($n=29$) — 1 group, overweight ($n=21$) — 2 group, and obese ($n=30$) — 3 group, and 30 persons with metabolically healthy phenotype. All patients underwent anthropometric screening, calculation of visceral obesity index (VAI) and insulin resistance (HOMA-IR); lipid profile was assessed, and by the data from echocardiography the myocardial mass index (MMI) was evaluated, and EFT, the characteristics of the left ventricle hypertrophy (LVH) were counted and of diastolic dysfunction (DD).

Results. The presence of obesity led to increase of metabolic RF in obese patients. Most informative were indexes as VAI ($4,47 \pm 0,27$; $p < 0,001$) and HOMA-IR ($5,12 \pm 0,32$; $p < 0,001$). In obese patients there was association of MMI and EFT ($r = 0,81$, $p < 0,001$), predominance of concentric LVH with formation of restrictive DD. Regardless the level of abdominal obesity, there was increase of EFT in MUP

patients, and the relation was confirmed to the main metabolic RF, as with structural geometric parameters of the heart.

Conclusion. Cardiological patients with AH and CHD in MUP had increased levels of markers of anomalous phenotype, the values increased with obesity. In obese patients (groups II, III) as a predominant trend there was concentric LVH, restrictive DD, significant increase of preload and left atrium volume. The significance of EFT was confirmed as a marker of visceral obesity. Study results show that obesity in comorbidity patients with cardiac pathology does influence the increase of cardiometabolic RF, worsens the remodeling of the heart and negatively influences cardiac muscle function.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 40–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-40-46>

Key words: comorbid cardiac pathology, remodeling, epicardial fat.

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; ²Republic Clinical and Diagnostics Center of MH UR, Izhevsk, Russia.

В настоящее время мировое врачебное сообщество признаёт ожирение хроническим неинфекционным заболеванием, принимающим характер эпидемии. Так, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ за истекшее десятилетие (1993–2013 гг) отмечается двойное увеличение распространенности ожирения у мужчин (с 11,8 до 26,6%) [1]. В то же время известно, что на Земле число лиц с избыточным весом увеличивается на 1% в год и уже сейчас каждый четвертый человек в мире имеет либо повышенный индекс массы тела (ИМТ), либо ожирение [2]. В предложенной для обсуждения концепции новых Национальных клинических рекомендаций ожирение определяется как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск (КМР), специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания; при этом рекомендуется выделять метаболически здоровый фенотип (МЗФ) и метаболически нездоровый фенотип (МНЗФ) [3]. МЗФ включает людей с нормальным или избыточным весом по ИМТ с преобладанием подкожного жира над висцеральным, отсутствием увеличения таких метаболических маркеров аномального фенотипа как окружность талии, отношение окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ), уровень триглицеридов (ТГ), величина гликемии и инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR), снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение артериального давления (АД) и С-реактивного белка [4]. При МНЗФ пациенты могут иметь либо нормальный, либо повышенный ИМТ с преимущественным висцеральным ожирением (ВО) (откладывание жира в висцеральных жировых депо вокруг сердца — эпикардиальный жир, кровеносных сосудов — периваскулярная жировая ткань, межпредсердной перегородки — липоматоз межпредсердной перегородки, во внутренних органах) и наличием не менее 2 аномальных метаболических маркеров [5]. Висцеральный жир, в отличие от подкожного, — это гормонально-активная белая жировая ткань, количество жира в которой может достигать до 85%, при этом до 99% — это ТГ [6]. Висцеральный тип ожирения всегда (!) увеличивает сердечно-сосудистый риск [7].

Американская ассоциация эндокринологов на 23-м ежегодном научном конгрессе эндокринологов (2014) рассмотрела новый алгоритм диагностики ожирения, который включает в себя два компонента. Первым компонентом является оценка ИМТ — с коррекцией на этнические особенности — для выявления лиц с повышенным количеством жировой ткани. Второй компонент опирается на наличие и тяжесть осложнений, связанных с ожирением [8]. Хорошо известно, что ожирение в первую очередь ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ). В то же время, прослеживается четкая взаимосвязь АГ и ишемической болезни сердца

(ИБС). Результаты эпидемиологических исследований (как отечественных, так и зарубежных) свидетельствуют о сочетании АГ и ИБС в 84,1–87% случаев, особенно это касается больных старших возрастных групп [9, 10]. Тем не менее, различные типы ожирения до последнего времени рассматривались, в основном, в рамках метаболического синдрома (МС) и связанной с ним АГ [11]. Именно изучение ВО и, в частности, отложение эпикардиального жира является одним из основных факторов, приводящих к сердечно-сосудистому ремоделированию [12]. Часть пионерских работ в нашей стране была посвящена изучению толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) [13, 14]. Было показано, что ТЭЖ коррелировала с количеством абдоминального висцерального жира и ее можно использовать в качестве маркера МС. В то же время сравнительный анализ ТЭЖ, других кардиометаболических факторов риска (ФР) у больных ИБС в сочетании с АГ на фоне ВО обсуждается в единичных работах, что предполагает изучение коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью исследования являлось изучение структурно-геометрических и функциональных нарушений сердца у мужчин, страдающих ИБС в сочетании с АГ при наличии висцерально-абдоминального ожирения, и определение степени ассоциации ТЭЖ с кардиометаболическими ФР.

Материал и методы

В рамках открытого проспективного сравнительного рандомизированного исследования (метод конвертов) в Республиканском клинко-диагностическом центре УР (отделение ИБС) методом случайного отбора было обследовано 90 стационарных больных мужского пола с ИБС и АГ 1–3 степени МНЗФ в возрасте $61,2 \pm 1,7$ года, среди которых 29 человек с нормальной массой тела — ИМТ до 25 кг/м^2 (I группа), 31 человек с избыточной массой тела — ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ (II группа); 30 человек с ожирением — ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ (III группа). В качестве контроля (контрольная группа) исследовались больные МЗФ без ИБС (30 чел.) с ИМТ до 25 кг/м^2 (табл. 1). Критериями отбора служило наличие АГ и хронической ИБС, подтвержденной клиническими проявлениями стабильной стенокардии напряжения (СтС), диагностированной согласно классификации Канадского кардиологического общества, и/или анамнестически перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), и/или коронароангиографией с возможным коронарным шунтированием (КШ) или чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), проведенных за 6 мес. до включения в исследование. В работу не включались больные с острым коронарным синдромом, симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV функционального класса (ФК), сахарным диабетом (СД), а также больные, не подписавшие информированного согласия.

Всем больным проводили антропометрический скрининг, включающий определение ИМТ. Степень

Таблица 1

Клиническая характеристика групп (M±m)

Показатели	МНЗФ нормальный вес I группа, n=29	МНЗФ избыточный вес II группа, n=31	МНЗФ ожирение III группа, n=30	МЗФ нормальный вес контрольная группа, n=30
Возраст (годы)	62,3±2,2	61,2±1,7	60,0±1,2	59,3±2,1
Окружность талии, (см)	86,3±1,4	96,8±1,7*	116,2±2,9*	86,3±1,9
ОТ/ОБ	0,89±0,01 [#]	0,95±0,01* [#]	1,04±0,02*	0,89±0,01
ИМТ (кг/м ²)	22,6±0,6	27,3±0,2*	34,2±0,9*	24,5±0,8
Ожирение I ст, п/%	-	-	21/70%	-
Ожирение II ст, п/%	-	-	7/23,3%	-
Ожирение III ст, п/%	-	-	2/6,7%	-
Курение, п/%	6/20,7%	6/19,4%	7/23,3%	5/16,6%
Наличие АГ, п/%	29/100%	30/100%	30/100%	13/43,3%
1 степени	8/27,5%	7/23,3%	6/20%	9/69,2%
2 степени	18/62,1%	13/43,3%	13/43,3%	3/23%
3 степени	3/10,3%	10/33,3%	11/36,7%	1/7,7%
ИМ в анамнезе, п/%	8/27,6%	9/29%	11/36,7%	-
Стенокардия, п/%	29/100%	31/100%	30/100%	-
I ФК	-	-	-	-
II ФК	20/69%	21/67,7%	22/73%	-
III ФК	9/31%	10/32,3%	8/27%	-
IV ФК	-	-	-	-
ХСН ФК, (п/%)	-	-	-	-
I	-	-	-	-
II	4/13,8%	4/12,9%	4/13,3%	-
III	25/86,2%	27/87,1%	26/86,7%	-
Пароксизмы фибрилляции предсердий, п/%	3/10,3%	5/16,1%	4/13,3%	-
КШ при ИМ, п/%	2/6,9%	3/9,7%	4/13,3%	-
ЧКВ, п/%	4/13,8%	4/12,9%	5/16,7%	-

Примечание: * — $p < 0,001$ — достоверность различий I, II, III групп по отношению к контрольной, [#] — $p < 0,001$ — достоверность различий I и II групп в сравнении с III.

абдоминального ожирения (АО) оценивали на основании измерения ОТ ≥ 102 см (муж.), ОТ/ОБ $> 0,9$ (муж.). Было проведено исследование основных метаболических ФР с использованием стандартных методов контроля липидного профиля: общий холестерин (ХС), ТГ, ХС ЛВП и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также — глюкозы плазмы натощак (ГП_н). Проводился расчет индекса висцерального ожирения (VAI — Visceral adiposity index):

$(ОТ/39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times ТГ/1,03 \times 1,31/ХС ЛПВП$.

Индекс VAI составляет $< 1,93$ для мужчин в возрасте от 52 до 66 лет и косвенно указывает на нарушение функции распределения жировой ткани. Считается, что VAI тесно связан с КМР [15]. Индекс НОМА-IR определялся по формуле:

$инсулин сыворотки крови натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза крови натощак (ммоль/л)/22,5$; в норме показатель НОМА-IR $< 2,52$ [3].

Оценка структурных и функциональных параметров сердца выполнялась с помощью эхо- и доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) на ультразвуковом диагностическом аппарате Siemens Acuson Antares и мультисекторном фазированном секторном датчике УЗИ Siemens P 10-4 (4,0-10,0 МГц). Измерялись линейные и объёмные пока-

затели левого желудочка (ЛЖ): конечный систолический размер/объём (КСР/КСО), конечный диастолический размер/объём (КДР/КДО). Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводился на основании линейных измерений, полученных в М-режиме под контролем В-режима. Американское эхографическое общество (ASE) рекомендует для оценки ММЛЖ формулу, основанную на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения, где учитывается толщина задней стенки в диастолу (ТЗС_д) и толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП_д).

$ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗС_{д} + ТМЖП_{д})^3 - (КДР)^3] + 0,6)$ (г).

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ (г) к площади поверхности тела. Значения ИММЛЖ $> 49-115$ г/м² у мужчин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывалась по формуле: $2 \times ТЗС_{д} / КДР$. Значения $> 0,45$ определяли выраженность концентрической ГЛЖ. Фракцию выброса (ФВ) определяли методом Симпсона, $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$ ($\geq 50\%$). Для оценки диастолической функции ЛЖ проводили исследование трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском

Показатель	МНЗФ нормальный вес I группа	МНЗФ избыточный вес II группа	МНЗФ ожирение III группа	МЗФ нормальный вес контрольная группа
ХС, ммоль/л	4,99±0,29***	5,26±0,31***	5,54±0,27***	3,72±0,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25±0,06 [#]	1,18±0,06	1,1±0,05**	1,31±0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	2,79±0,15**	3,01±0,17***	3,12±0,18***	2,32±0,08
Индекс атерогенности	2,36±0,12***** ^{###}	2,98±0,11*** ^{###}	4,18±0,19***	1,49±0,11
ТГ, ммоль/л	2,32±0,19*****	3,23±0,11*** [#]	3,41±0,21*** ^{###}	1,19±0,15
ГП _н , ммоль/л	5,43±0,11*** ^{###}	5,62±0,09*** ^{##}	6,4±0,16***	5,0±0,08
Нарушение толерантности к глюкозе, ммоль/л	6,2±0,19*** ^{###}	6,49±0,21***	6,81±0,24***	5,3±0,12
Инсулин, мкЕД/мл	6,7±0,29 ^{##}	9,8±0,47*** ^{###}	19,5±0,78***	6,8±0,47
NOMA IR	1,57±0,29*** ^{###}	2,55±0,18*** ^{###}	5,12±0,32***	1,52±0,18
VAI	1,21±0,19 ^{###}	1,94±0,29* ^{###}	4,47±0,27***	1,28±0,17

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ “Biostat” и “Statistica for Windows 12,0”. Все данные представлялись в виде средних арифметических значений и средней ошибки ($M \pm m$). Для установления достоверности различий в группах сравнения использовались t критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона (χ^2). Для первичного сравнения данных между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением множественных сравнений в случае выявления достоверных различий. Попарную взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определяли путем использования регрессионных моделей с определением для значимых предикторов отношения шансов



Результаты

При анализе кардиометаболических ФР, помимо повышения АД, во всех группах больных регистрировался повышенный уровень ТГ, что подтверждалось

Таблица 3

Структурно-функциональные показатели ЛЖ (М±m)

Показатели	МНЗФ нормальный вес I группа	МНЗФ избыточный вес II группа	МНЗФ ожирение III группа	МЗФ нормальный вес контрольная группа
КДР, мм	52,8±1,1	53,9±0,9***	54,9±0,9***	49,4±0,6
КСР, мм	33,6±1,7**	36,5±1,2***	36,8±1,1***	28,4±0,7
КДО, мл	140,8±7,2**	148,3±5,2***	151,3±4,6***	114,2±8,1
КСО, мл	51,3±7,2**	55,1±3,7***	55,2±3,2***	30,3±1,8
МЖП, мм	10,3±0,28***##	10,9±0,28***	11,9±0,21***	7,8±0,31
ТЗС _д , мм	10,0±0,26***##	10,7±0,28***	11,6±0,23***	7,5±0,28
ММ ЛЖ, г	169,5±9,3***##	201,3±8,9***	245,8±9,9***	120,4±8,2
ИММ ЛЖ, г/м ²	102,3±6,8***##	110,5±5,4***	119,6±5,5***	77,2±5,2
ОТС	0,39±0,01***##	0,42±0,008***	0,43±0,009***	0,30±0,009
ФВ (%)	59,7±1,48***	59,3±1,53***	59,2±1,72***	69,8±0,44
МС _д , дин/см ²	148,5±9,08***##	160,0±5,44***##	187,5±5,9***	90,8±5,7
ТЭЖ, мм	8,3±0,3***	8,7±0,3***	10,4±0,5***	4,9±0,2

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — достоверность различий I, II, III групп по отношению к контрольной, # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — достоверность различий групп I и II в сравнении с III, ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$ — достоверность различий групп I и III.

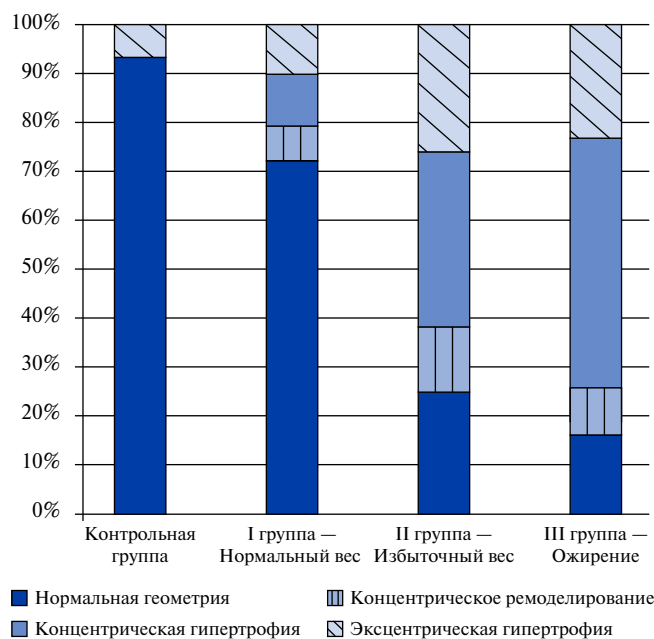


Рис. 2. Типы ремоделирования левого желудочка.

достоверным увеличением индекса атерогенности (табл. 2). Уровень ТГ прямо коррелировал с косвенным показателем АО (ОТ/ОБ) только у больных II и III группы (соответственно: $r=0,61$ и $0,78$; $p < 0,001$). При сопоставлении групп по показателям углеводного профиля у тучных больных был выявлен достоверный тренд увеличения уровня ГП_н и НОМА-IR ($p < 0,001$) с увеличением ОТ/ОБ ($r=0,78$ и $0,80$; $p < 0,001$). Значения интегрального показателя “функции висцеральной жировой ткани” — индекса VAI, регистрировавшиеся в пределах нормы в контрольной и I группе больных, у тучных больных возросли в 3,7 раза, указывая на значительное повышение кардиоваскулярного риска ($\chi^2=86,934$; $p < 0,01$) (рис. 1).

Как показал анализ структурно-функциональных показателей ЛЖ (табл. 3), не только факт наличия избыточной массы тела (II группа), но и нарастание тяжести ожирения (III группа больных) сопровождалось значимым увеличением ИММ, который был прямо связан с метаболическими ФР (ОТ/ОБ и индексом VAI; $r=0,42$; $p < 0,05$ и $r=0,81$; $p < 0,001$). Увеличение преднагрузки знаменовалось повышением МС_д, значение которого превосходило полученные данные не только у больных с нормальным, но и с избыточным весом ($p < 0,001$). Величина МС_д была прямо связана с индексом VAI ($r=0,65$; $p < 0,01$). Рост увеличения преднагрузки совпадал с трендом увеличения КДО ($r=0,52$; $p < 0,01$) и V_{лп} ($r=0,71$; $p < 0,01$). Указанные факторы формировали различные типы ремоделирования ЛЖ (рис. 2). Абсолютно большая часть тучных больных (85,5%) имела концентрическую ГЛЖ, обусловленную перегрузкой ЛЖ как объемом, так и давлением, несколько меньший процент составляла эксцентрическая ГЛЖ. При анализе диастолической функции ЛЖ выявлены следующие особенности: наименее выраженные ее нарушения отмечены в I группе больных, где преобладающим являлся тип с нарушенной релаксацией. При нарастании веса у больных ИБС и АГ преобладал рестриктивный тип расслабления миокарда (62,3% тучных и 27,6% больных с нормальным весом; $\chi^2=5,321$; $p < 0,05$), характеризующийся наименьшим временем замедления раннего наполнения ЛЖ, что, по-видимому, способствовало росту давления в ЛЖ и значимому увеличению V_{лп} (табл. 4).

Неоднозначные результаты выявлены при изучении ТЭЖ (табл. 3). При ЭхоКГ у лиц с МЗФ были документированы жировые отложения, толщина которых оказалась в 2 раза меньше, чем у тучных больных ($\chi^2=120,0$; $p < 0,001$). Независимо от наличия АО (I-III группы), количество эпикардиальных отложений с большой долей достоверности превосходило ТЭЖ у лиц с МЗФ

Таблица 4

Диастолическая функция ЛЖ ($M \pm m$)

Показатели	МНЗФ нормальный вес I группа	МНЗФ избыточный вес II группа	МНЗФ ожирение III группа	МЗФ нормальный вес контрольная группа
Норма	-	-	-	18 (60%)
Гипертрофический тип ДД	10 (34,5%)	9 (29%)	7 (23,3%)	12 (40%)
DTE, мс	229,41±2,48	238,28±4,89*	231,35±4,67	228,07±1,59
IVRT, мс	104,5±3,28	108,9±3,67*	104,7±3,07	100,27±0,78
E/A	0,81±0,03**	0,74±0,04***	0,78±0,04**	0,89±0,01
E/E _t	9,9±0,45**	10,52±0,36***	10,3±0,47**	6,1±0,41
Псевдонормальный тип ДД	11 (37,9%)	13 (42%)	13 (43,4%)	-
DTE, мс	148,1±2,12	146,5±2,15	147,9±4,09	-
IVRT, мс	87,2±3,85	82,8±2,23	81,8±3,2	-
E/A	1,24±0,02***	1,24±0,04***	1,35±0,002	-
E/E _t	11,6±0,2	11,9±0,3	12,4±0,4	-
Рестриктивный тип ДД	8 (27,6%)	9 (29%)	10 (33,3%)	-
DTE, мс	143,8±2,4	138,05±2,5	139,3±1,8	-
IVRT, мс	60,3±4,05	61,2±2,3	58,5±2,1	-
E/A	2,1±0,01***	1,9±0,04#	2,07±0,06	-
E/E _t	16,3±0,44	16,03±0,12	16,5±0,4	-
Объем ЛП, мл/м ²	25,78±0,8***	28,82±0,6***	29,23±0,7***	21,57±0,5

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — достоверность различий I, II, III групп по отношению к контрольной, # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — достоверность различий групп I и II в сравнении с III, ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$ — достоверность различий групп I и III. Указано количество больных.

Таблица 5

Корреляция между ТЭЖ и основными кардиометаболическими факторами риска у тучных больных с АГ и ИБС

Показатели	ИМТ	ОТ/ОБ	ХС ЛНП	ТГ	ГП _н	НОМА IR	Инсулин	VAI	ОТС
ТЭЖ МНЗФ III группа (ожирение)	0,87***	0,79**	0,64**	0,76***	0,85**	0,78**	0,79**	0,57*	0,61**
ТЭЖ МНЗФ II группа (избыточная масса тела)	0,85**	0,52**	0,68***	0,45*	0,47*	0,65***	0,71***	0,42*	0,59**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — достоверность значения коэффициента корреляции.

($p < 0,001$). В то же время цифровое выражение ТЭЖ у тучных больных (II-III группы) находилось не только на более высоком уровне, но и имело значимый коэффициент корреляции, ассоциированный с другими кардиометаболическими ФР (табл. 5). Кроме того, показатель ТЭЖ у больных с ожирением обнаруживал прямую корреляционную связь со структурно-функциональными параметрами сердца: ИММ ($r=0,63$; $p < 0,01$), $V_{\text{лп}}$ ($r=0,41$; $p < 0,05$) и значением MC_d ($r=0,55$; $p < 0,01$).

Обсуждение

В 2016г Российским кардиологическим обществом выдвинута на врачебное обсуждение концепция Национальных клинических рекомендаций по ожирению, в которой предлагается рассматривать метаболические фенотипы ожирения, роль висцеральных жировых депо, оценивать индивидуальный КМР [3]. В практической деятельности трудно решить дилемму о первичности той или иной нозологии: либо это ожирение, осложненное рядом метаболических и гемодинамических нарушений, либо иное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), клиническое течение которого осложняется наличием ожирения [18]. Безусловно, и тот и другой

вариант имеет право на существование при наличии определенных доказательств. Фактически, в стационары поступает несколько групп кардиологических больных с МНЗФ: с нормальной и избыточной массой тела, с ожирением и крайне редко — больные с МЗФ.

В настоящей работе анализируются больные МНЗФ с 4 стадией КМР, манифестируемой наличием ССЗ (АГ, ИБС, дислипидемия) в сочетании с ожирением или избыточной массой тела. При МНЗФ наличие ожирения способствовало повышению значений метаболических ФР (ОТ/ОБ, ТГ, ГП_н, НОМА-IR, индекса VAI) по сравнению с больными, страдающими избыточным весом или пациентами с нормальным весом. Особо информативными в этом плане являлись возросшие индексы VAI и НОМА-IR, ассоциированные с кардиометаболическими ФР и параметрами ремоделирования ЛЖ, что, вероятно, увеличивает КМР [19]. Заслуживают самого пристального внимания результаты недавно проведенного исследования в клинике Мэйо, касающегося оценки риска смерти больных ИБС с признаками АО [20].

Хорошо известно, что сердце является главной мишенью при АГ и ИБС. Процесс ремоделирования ЛЖ оценивается не только по степени гипертрофии

и дилатации ЛЖ, но и по характеру диастолической функции. В проведенном исследовании показана ассоциация ИММ с ФР ВО, преобладание концентрической ГЛЖ у тучных больных, что, по-видимому, способствует более быстрому формированию фиброза и развитию рестриктивной диастолической дисфункции миокарда [21]. Вполне вероятно, что нарушение расслабления/наполнения миокарда увеличивает MS_d , переполняет $V_{лп}$, что продемонстрировано у больных как с избыточной массой тела, так и при ожирении.

В настоящее время появилось достаточное число отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению ВО, в частности, оценке ТЭЖ как одного из критериев МС [16, 17]. Одновременно совершенно справедливо рекомендуется использовать ТЭЖ в качестве прямой оценки ВО [14, 22]. Наша работа подтверждает данное суждение, ибо у коморбидных больных с АГ и ИБС при МНЗФ удалось показать, независимо от массы тела, увеличение ТЭЖ (как показателя накопления и отложения висцерального жира) и подтвердить связь ТЭЖ с основными кардиометаболическими ФР и структурно-геометрическими показателями сердца.

Литература

- Balanova YA, Koncevaya AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of the behavioral risk factors of cardiovascular diseases in the Russian population by results of the ESSAY-RUSSIAN FEDERATION research. Preventive medicine 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; 5: 42-52).
- The global action plan of WHO for prophylactic of non-communicable diseases and combat against them for 2013-2020 (2013). URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-ru.pdf.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of new national clinical references on an obesity. Russ J Cardiol 2016; 4 (132): 7-13. Russian (Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал 2016; 4 (132): 7-13).
- Marques-Vidal P, Pecoud A, Hayoz D, et al. Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010; 20:669-75.
- Karelis AD, St-Pierre DH, 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.
- Dedov II, Melnichenko GA. Obesity. A guide physicians. M.: Medical information Agency 2006 p. 456. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Руководство для врачей. М. Медицинское информационное Агенство 2006: 456с).
- Iacobellis G, Sharma AM. Adiposity of the heart. Ann Intern. Med. 2006; 145: 554-5.
- The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology (AAACE/FCE, 2014). <https://www.aaace.com/files/position-statements/framework-position-statement.pdf>
- Shalnova SA, Kapustina AV, Tuayeva EM, et al. Association of ischemic heart disease and arterial hypertension and their importance for mortality from cardiovascular causes and all causes, of people aged more than 55 years old. Russ J Cardiol 2015; 12 (128): 86-90. Russian (Шальнова С.А., Капустина А.В., Туяева Е.М. и др. Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше. Российский кардиологический журнал 2015; 12 (128): 86-90).
- Reibis R, Treszi A, Wegscheider K, et al. Disparity in risk factor pattern in premature versus late-onset coronary artery disease: a survey of 15,381 patient. Vasc. Health Risk Manag. 2012; 8: 473-81.
- 2013 ESH/ESC GUIDELINES for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol 2014; (1): 7-94. DOI:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1 (105): 7-94).
- Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19: 211-7.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Epicardial fatty depot: morphology, diagnostics, clinical value. Heart 2011; 10: 143-7. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. Сердце 2011; 10: 143-7).
- Druzhilov MA, Beteleva YuE., Kuznetsova TYu. Epicardial adipose tissue thickness — an alternative to waist circumference as f stand-alone or second main criterion in metabolic syndrome diagnostics? Russ J Cardiol 2014; 3 (107): 76-81. Russian (Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Толщина эпикардального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома. Российский кардиологический журнал 2014; 3 (107): 76-81).
- Amato MC, Giordano C, Galla M, et al. Visceral adiposity index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes care. 2010; 33 (4): 920-2.
- Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F. Relation of echocardiographic fat thickness and myocardial fat. Am J Cardiol 2010; 105 (12): 1831-5.
- Wang TD, Lee WJ, Shin FY, et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intraabdominal adiposity. Atherosclerosis 2010; 213: 279-87.
- Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. Obesity 2014; 22, 1:110-8.
- Guo F, Garvey WT. Development of Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015; 100, 10: 3871-7.
- Sharma S. Normal-Weight Central Obesity and Mortality Risk in Older Adults with Coronary Artery Disease. Mayo Clin Proc. 2016; 4: 1-9.
- Veber VR, Rubanov MP, Kopin MP, et al. Influence of an abdominal obesity on structurally functional changes of heart and a possibility of their medicament correction at patients with arterial hypertension. A rational pharmacotherapy in a cardiology 2008; 4: 28-31. Russian (Вебер В.Р., Рубанов М.П., Копина М.П. и др. Влияние абдоминального ожирения на структурно-функциональные изменения сердца и возможность их медикаментозной коррекции у больных артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; 4: 28-31).
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment of in clinical practice. Russ J Cardiol 2016; 4 (132): 89-96. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2016; 4(132): 89-96).

Заключение

Кардиологические больные с АГ и ИБС при МНЗФ имели повышенные уровни метаболических маркеров аномального фенотипа, значения которых возрастали при наличии ожирения. На основании анализа структурно-геометрических и функциональных параметров ремоделирования ЛЖ выявлено, что у тучных пациентов преобладающим трендом является концентрическая ГЛЖ с сопутствующей рестриктивной диастолической дисфункцией, значимым увеличением ИММ, величиной преднагрузки и $V_{лп}$. Показатель ТЭЖ у больных с ожирением находился на более высоком уровне, тесно коррелировал с метаболическими ФР и структурно-геометрическими показателями сердца, что подтверждает возможность использования эпикардальных отложений в качестве прямой оценки степени ВО. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ожирение у больных с коморбидной кардиальной патологией способствует существенному повышению кардиометаболических ФР, усугубляет ремоделирование сердца и негативно влияет на функцию сердечной мышцы.

СОПОСТАВЛЕНИЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ, У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПОВ 1 И 2

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

Сахарный диабет (СД) вне зависимости от типа — это болезнь с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). С ростом распространенности ожирения (ОЖ) во всем мире, растет и число пациентов СД 1 типа (СД 1), имеющих повышенного веса. В отношении СД 1 факт высокого риска ССО и его связь с ОЖ не всегда учитывается.

Цель. Изучить распространенность избыточной массы тела (ИЗМТ), ОЖ и их влияние на риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов СД 1 и 2 (СД 2) типов с различными метаболическими фенотипами; изучить гендерные особенности этих показателей.

Материал и методы. Изучены пациенты СД 1, всего 3190 человек и пациенты СД 2, всего 71602 человека. Все пациенты СД каждого типа были разделены на 3 группы: группа 1 — пациенты с нормальной массой тела, группа 2 — пациенты с ИЗМТ и группа 3 — с ОЖ. В каждой группе рассчитана распространенность ОИМ и ОНМК, риск развития ОНМК и ОИМ.

Результаты. Среди пациентов СД 1 ИЗМТ зарегистрирована у 29,3%, у мужчин — в 29,0% случаев, среди женщин — в 29,7% случаях. ОЖ регистрировалось у 9,7% всех пациентов СД 1. В отличие от ИЗМТ, ОЖ статистически значимо в 2 раза реже регистрировалось у мужчин, чем у женщин (6,8% против 13,4%, $p < 0,001$). У пациентов СД 1 гендерных различий не выявлено; у пациентов СД 2 распространенность этих осложнений статистически значимо больше среди мужчин, чем среди женщин. ИЗМТ и ОЖ не увеличивают риск развития ОИМ и ОНМК у пациентов СД 2. У пациентов СД 1 ИЗМТ в 2,4 раза увеличивает риск развития ОНМК, но не ОИМ; ОЖ в 5,2 раза увеличивает риск развития ОИМ, но только у мужчин. Риск развития ОНМК у пациентов СД 1 с ОЖ увеличивается в 2,8 раза, но только у женщин. Наличие метаболического фенотипа ОЖ у пациентов СД 1 увеличивает риск развития ОИМ и ОНМК, нивелируя гендерные различия в их развитии.

Заключение. ИЗМТ и ОЖ по-разному влияют на риск развития ССО у пациентов СД 1 и 2. Профилактика и лечение избыточного веса и ОЖ, наряду с компенсацией углеводного обмена, должно быть основой управления снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов СД 1.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 47–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-47-53>

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет тип 1 и тип 2, гендерные различия.

¹ООО ММК Антуриум, Барнаул; ²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Леонова Н. В.* — к.м.н., зав. отделом клинических исследований, эндокринолог; Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, в.н.с., Цирикова А. В. — аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

endo-akkb@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИЗМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ИТБ — индекс окружность талии/окружность бедер, МФО — метаболический фенотип ожирения, ОЖ — ожирение, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД 1 — сахарный тип 1, СД 2 — сахарный диабет тип 2, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 13.03.2017

Рецензия получена 15.03.2017

Принята к публикации 22.03.2017

COMPARISON OF OBESITY RELATED CARDIOMETABOLIC RISKS IN DIABETES TYPE 1 AND 2

Leonova N. V.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Tsiroikova A. V.³

Diabetes mellitus (DM) regardless the type is a disease with very high cardiovascular complications rate (CVC). With the increase of obesity prevalence in the whole world, there is increase of DM type 1 number (DM1) with overweight as well. Taken DM1, obesity usually is not considered as a risk factor for CVC.

Aim. To study the prevalence of overweight and obesity, and influence on the risk of myocardial infarction development (MI), or stroke in DM1 and type 2 (DM2) patients with various metabolic phenotypes; and to evaluate gender specifics.

Material and methods. Patients with DM1 were included, totally 3190 persons, and DM2, totally 71602 persons. All DM patients were selected to 3 subgroups: group 1 — normal bodyweight, group 2 — overweight, and group 3 — obese. In each group the prevalence of MI and stroke was evaluated, and risk estimated.

Results. Among DM1 patients with overweight were 29,3% (men 29,0%, women 29,7%). Obesity was registered in 9,7% DM1. In difference with overweight, obesity was registered 2 times more commonly and significantly in men, than in women (6,8% vs. 13,4%; $p < 0,001$). In DM1 patients there were no gender differences; in DM2 patients the prevalence of these complications was statistically more significant and higher in men than in women. Overweight and obesity do not increase risk of MI and stroke in DM2. In DM1 overweight increases 2,4 times the risk of stroke, but not

MI; obesity does increase 5,2 times the risk of MI, but only in men. The risk of stroke in DM1 and obesity increases 2,8 times, but only in women. Presence of obesity metabolic phenotype in DM1 increases the risk of MI and stroke, nullifying gender differences.

Conclusion. Overweight and obesity do influence differently the CVC risk in DM1 and 2. Prevention and treatment of overweight and obesity, together with carbohydrate metabolism disorder, should be the fundamentals of cardiovascular risk decrease in DM1.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 47–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-47-53>

Key words: overweight, obesity, myocardial infarction, stroke, diabetes mellitus types 1 and 2.

¹LLC MMC Anturium, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul, Russia.

Сахарный диабет (СД) вне зависимости от типа — это болезнь с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Влияние ожирения (ОЖ) на развитие ССО у пациентов СД 2 типа (СД 2) в различных литературных источниках неоднозначно. При изучении связи между ОЖ и ишемической болезнью сердца среди 30 тыс пациентов с СД 2 с длительностью наблюдения около 8 лет была получена положительная связь между избыточной массой тела (ИЗМТ) и ишемической болезнью сердца у данной группы больных [1]. В большом когортном проспективном американском исследовании среди 29 554 стационарных пациентов СД 2 изучалась связь различных уровней ИЗМТ с риском развития инсульта. Исследование длилось 8,3 года. Это исследование продемонстрировало обратную связь между ИЗМТ и развитием инсульта у пациентов СД 2 [2]. В наших исследованиях, где изучалось влияние более 20 кардиометаболических факторов риска на риск развития вновь диагностированных острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) не было получено повышения риска данных осложнений у пациентов СД 2 в зависимости от массы тела [3-5].

В отношении СД 1 типа (СД 1) факт высокого риска ССО не всегда учитывается, видимо, в связи с юным возрастом большинства больных [6]. С ростом распространенности ОЖ во всем мире, растет и число пациентов СД 1, имеющих ИЗМТ. Кроме этого, интенсивное лечение инсулином пациентов СД 1 является дополнительным фактором, предрасполагающим к увеличению массы тела [7]. Высокая распространенность ИЗМТ подтверждается данными национальных и международных исследований. У подростков СД 1 ИЗМТ регистрируется у 30,3% пациентов, ОЖ — в 9,7% [8, 9]. В польском исследовании избыточный вес имели 19,0% пациентов и ОЖ — 5,2% пациентов [10]. В Соединенных Штатах 34% молодых людей с СД 1 имеют избыточный вес или страдают ОЖ [11].

Эффект ИЗМТ и ОЖ на сердечно-сосудистые факторы риска заболеваний и проявления атеросклероза у пациентов СД 1 мало изучены [12].

Для решения этой неопределенности мы решили изучить влияние ИЗМТ и ОЖ на риск развития ОИМ, ОНМК у пациентов СД 1 в сравнении с пациентами СД 2.

Цель исследования: изучить распространенность ИЗМТ, ОЖ и их влияние на риск развития ОИМ, ОНМК у пациентов СД 1 и 2 типов с различными метаболическими фенотипами; изучить гендерные особенности этих показателей.

Материал и методы

Материалом исследования стали данные регистра СД Алтайского края, из которого были выбраны пациенты СД 1, всего 3190 человек и пациенты СД 2,

всего 71602 человека. Данное исследование является ретроспективным исследованием “случай-контроль”. Все пациенты СД каждого типа были разделены на 3 группы: группа 1 — пациенты с нормальной массой тела, группа 2 — пациенты с ИЗМТ и группа 3 — с ОЖ. В каждой группе рассчитана распространенность ОИМ и ОНМК среди всех пациентов, у мужчин и женщин в отдельности. После чего рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал риска развития ОНМК и ОИМ среди пациентов СД 1 и 2 типов при ИЗМТ и ОЖ в целом, а также у мужчин и женщин в отдельности.

Наличие ИЗМТ и ОЖ оценивалось по индексу массы тела (ИМТ, Кетле-II), вычисляемому по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. Оценка степени ОЖ проводилась по критериям ВОЗ: ИЗМТ — 25-29,9 кг/м², ОЖ ≥ 30 кг/м².

Метаболический фенотип ОЖ (МФО) определялся при индексе окружность талии/окружность бедер (ИТБ), у женщин $>0,85$, у мужчин $>0,90$. (Группа МФО). Данный фенотип ОЖ изучался только среди пациентов с ИЗМТ, так как большинство пациентов с ОЖ имели МФО.

При обработке и представлении статистического материала использовался пакет прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Россия). Для изучения сравнения частот воздействия ФР в основной группе и группе сравнения рассчитывался показатель риска, которым для исследования случай-контроль является отношение шансов (OR — odds ratio). Для ОШ рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). ОШ считалось значимым, если нижний показатель 95% ДИ отношения шансов был выше 1,0. Кроме этого достоверность проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием непараметрического критерия χ^2 -квадрат по Пирсону. Результат считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов СД 1 ИЗМТ зарегистрирована у 29,3%, у мужчин — в 29,0% случаев, среди женщин — в 29,7% случаях. ОЖ регистрировалось у 9,7% всех пациентов СД 1. В отличие от ИЗМТ, ОЖ статистически значимо в 2 раза реже регистрировалось у мужчин, чем у женщин (6,8% против 13,4%, $p < 0,001$).

Пациенты СД 2 ИЗМТ имели в 28,1% случаев, у мужчин СД 2 ИЗМТ регистрировалась статистически значимо чаще, чем среди женщин СД 2 (35,4% против 25,5%, $p < 0,001$). ОЖ встречалось у 64,3% пациентов СД 2, у мужчин статистически значимо реже, чем у женщин (54,1% против 67,9%, $p < 0,001$). Таким образом, распространенность ИЗМТ в целом у пациентов СД 1 и 2 типов практически одинакова ($p = 0,136$), но у мужчин СД 2 ее распространенность выше, чем у женщин. ОЖ у пациентов СД 1 регистрировалось в 6,6 раза реже, чем среди пациентов СД 2.

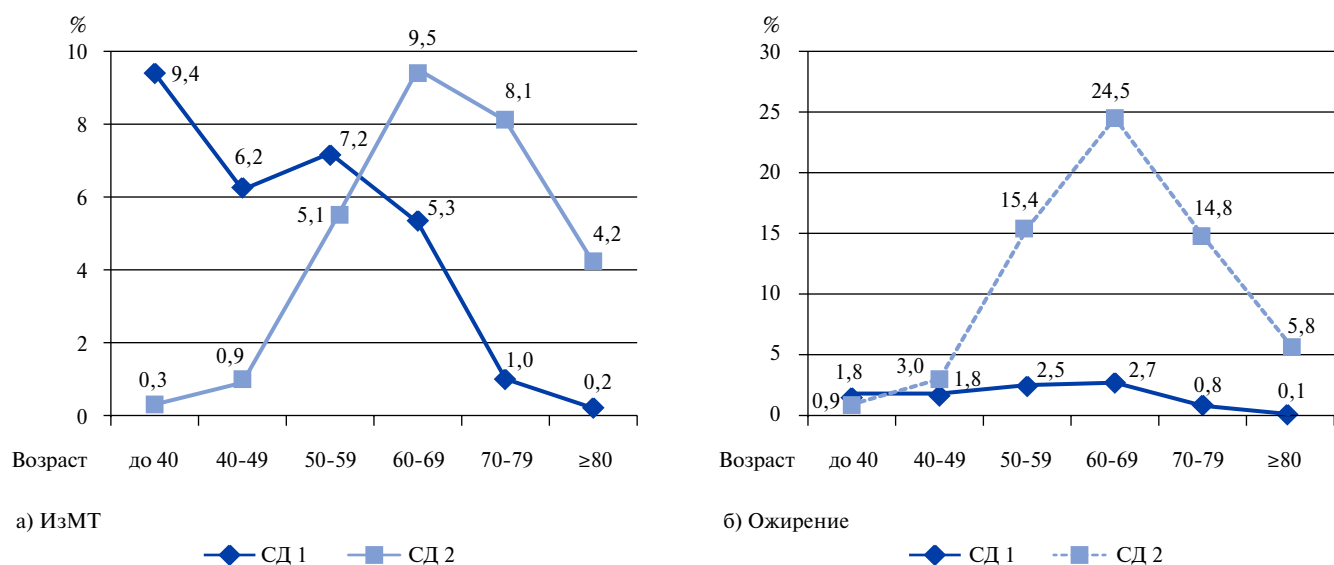


Рис. 1. Распространенность ИзМТ и ОЖ у пациентов СД 1 и СД 2 в различных возрастных группах.

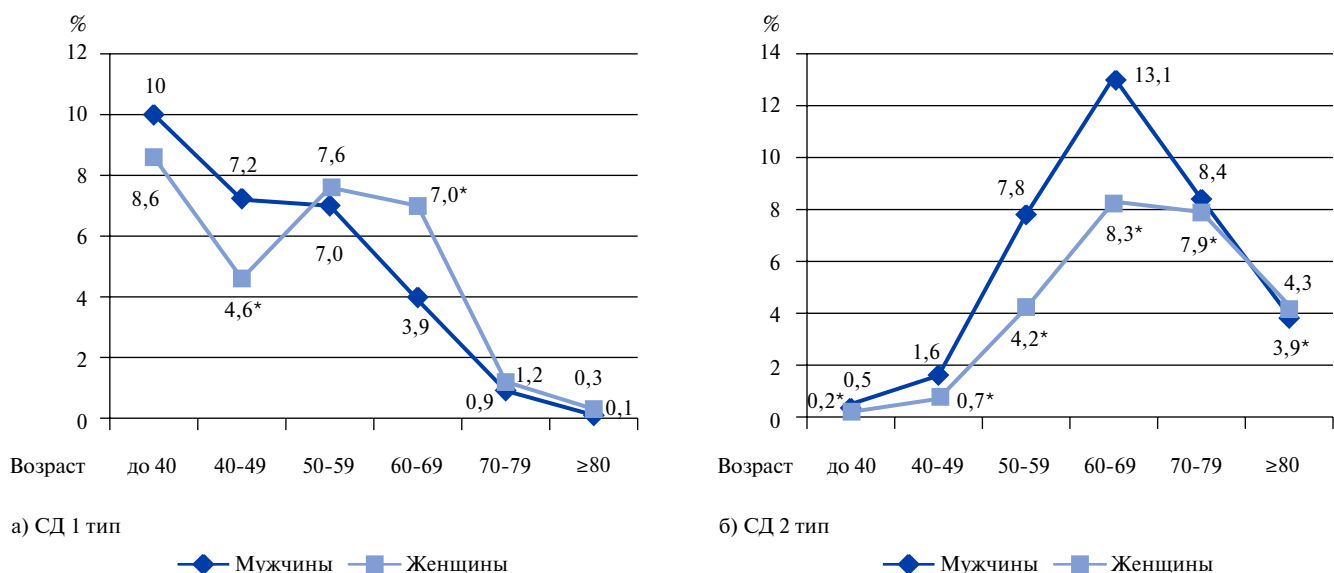


Рис. 2. Распространенность ИзМТ у мужчин и женщин СД 1 и СД 2 в различных возрастных группах.

Примечание: * — статистически значимая разница между группами, $p < 0,05$.

Как среди пациентов СД 1, так и среди пациентов СД 2 имелись гендерные различия в распространенности ОЖ, оно чаще регистрировалось у женщин.

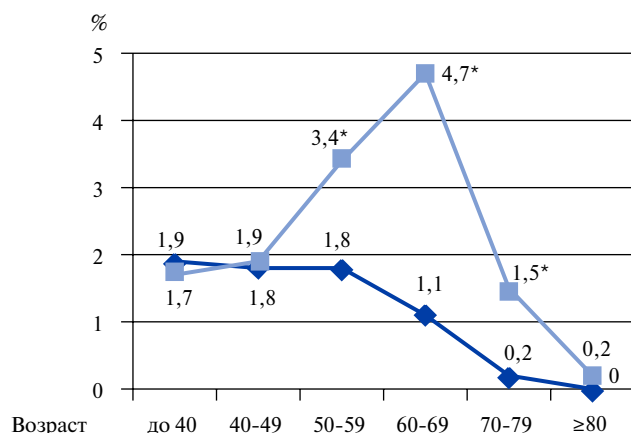
Распространенность ИзМТ и ОЖ у пациентов СД 1 и СД 2 в различных возрастных группах представлена на рисунке 1.

Среди пациентов СД 1 ИзМТ максимальное распространение имеет в возрасте до 40 лет, с постепенным снижением к 70 годам. При СД 2 распространенность ИзМТ имеет противоположную направленность, с минимальным распространением до 50 лет, с максимальным подъемом в 60-79 лет и снижается к 80 годам.

Распространенность ОЖ у пациентов СД 1 плавно нарастает с максимумом в возрасте 50-69 лет. С 70 лет

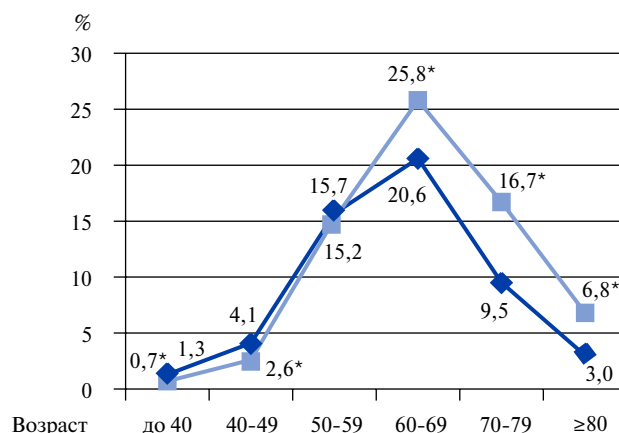
распространенность ОЖ снижается. У пациентов СД 2 резкое возрастание распространенности ОЖ отмечается с 50 лет, особенный рост отмечается в возрасте 60-69 лет. И так же, как и среди пациентов СД 1, распространенность ОЖ начинает снижаться с 70 лет.

Распространенность ИзМТ среди мужчин и женщин СД 1 и 2 типов в зависимости от возраста представлена на рисунке 2. Среди мужчин и женщин, как и в целом среди всех пациентов СД 1 распространенность ИзМТ уменьшается с возрастом. Статистически значимые различия отмечаются в возрасте 40-49 лет, когда у женщин распространенность ИзМТ ниже, чем у мужчин (4,6% против 7,2%, $p = 0,010$) и в возрасте 60-69 лет, когда у женщин ИзМТ регистрируется чаще, чем у мужчин (7,0% против 3,9%, $p < 0,001$).



а) СД 1 тип

◆ Мужчины ■ Женщины



б) СД 2 тип

◆ Мужчины ■ Женщины

Рис. 3. Распространенность ожирения у мужчин и женщин СД 1 и СД 2 в различных возрастных группах.

Примечание: * — статистически значимая разница между группами, $p < 0,05$.

Таблица 1

Распространенность ОИМ и риск его развития при ИзМТ у пациентов СД 1 и 2 типов

Тип СД	Группа 1		Группа 2		ОШ	95% ДИ	p
	Кол-во	ОИМ (абс./%)	Кол-во	ОИМ (абс./%)			
СД 1 все	1228	7/0,6	934	13/1,4	2,4	1,0-6,2	0,080
СД 1 мужчины	665	3/0,5	512	8/1,6	3,5	0,9-13,3	0,097
СД 1 женщины	563	4/0,7	422	5/1,2	1,7	0,6-5,3	0,663
СД 2 все	1866	99/5,3	20085	1196/6,0	1,0	0,9-1,2	0,820
СД 2 мужчины	595	49/8,2	6569	678/10,3	1,1	0,9-1,4	0,354
СД 2 женщины	1271	50/3,9	13516	518/3,8	1,0	0,7-1,3	0,918

У мужчин и женщин СД 2 рост распространенности ИзМТ происходит с 50 лет до 70 лет, а затем идет снижение частоты регистрации ИзМТ. У женщин СД 2 распространенность ИзМТ во все возрастные периоды статистически значимо ниже, чем у мужчин СД 2 ($p < 0,05$).

Распространенность ОЖ среди мужчин и женщин СД 1 и 2 типов в зависимости от возраста представлена на рисунке 3. У мужчин СД 1 распространенность ОЖ невысокая с максимум до 60 лет, с последующим плавным снижением. У женщин СД 1 с 50 до 70 лет отмечается резкий рост распространенности ОЖ, с последующим снижением. Различия в распространенности ОЖ у мужчин и женщин СД 1 в возрасте 50-79 лет статистически значимы ($p < 0,001$).

У мужчин и женщин СД 2 тренд распространенности ОЖ по возрастам одинаков, но у женщин СД 2 в возрасте до 49 лет распространенность ОЖ по сравнению с мужчинами статистически значимо ниже, а с 60 лет — статистически значимо выше. В возрасте 50-59 лет частота встречаемости ОЖ у мужчин и женщин СД 2 одинакова.

Таким образом, среди пациентов СД 1 и 2 имеются как возрастные, так и гендерные различия в распространенности ИзМТ и ОЖ. У пациентов СД 1 ИзМТ

наибольшее распространение имеет в возрасте до 40 лет, а среди пациентов СД 2 — в возрасте 50-70 лет. Различия в распространенности ИзМТ среди мужчин и женщин более выражены среди пациентов СД 2. ОЖ среди женщин СД 1 статистически значимо больше, чем у мужчин, распространено в возрасте 50-79 лет, среди женщин СД 2 — в возрасте ≥ 60 лет.

Для определения влияния ИзМТ и ОЖ на риск развития ОИМ и ОНМК у пациентов СД 1 и 2 были рассчитаны распространенность этих осложнений в каждой группе и рассчитано ОШ развития этих осложнений по сравнению с нормальной массой тела.

Распространенность ОИМ в изучаемых группах, влияние ИзМТ на риск развития этого осложнения представлены в таблице 1. Как и следовало ожидать, распространенность ОИМ у пациентов СД во всех изучаемых группах выше среди пациентов СД 2. Среди пациентов СД 1 ОИМ одинаково часто встречается у мужчин и женщин в группе 1 и 2, а среди пациентов СД 2 с ИзМТ и в группе 1, и в группе 2 статистически значимо чаще ОИМ регистрировался у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$). Анализируя данные ОШ, можно сделать вывод, что ИзМТ в целом статистически значимо не повышает

Таблица 2

Распространенность ОНМК и риск его развития при ИзМТ у пациентов СД 1 и 2 типов

Тип СД	Группа 1		Группа 2		ОШ	95% ДИ	p
	Кол-во	ОНМК (абс./%)	Кол-во	ОНМК (абс./%)			
СД 1 все	1228	13/1,1	934	21/2,2	2,1	1,1-4,3	0,043
СД 1 мужчины	665	10/1,5	512	13/2,5	1,7	0,7-3,9	0,289
СД 1 женщины	563	3/0,5	422	8/1,9	3,6	0,9-13,7	0,088
СД 2 все	1866	132/7,1	20085	1468/7,3	1,0	0,9-1,3	0,744
СД 2 мужчины	595	46/7,7	6569	578/8,8	1,1	0,9-1,3	0,419
СД 2 женщины	1271	86/6,8	13516	890/6,6	1,0	0,8-1,2	0,849

Таблица 3

Распространенность ОИМ и риск его развития при ОЖ у пациентов СД 1 и 2 типов

Тип СД	Группа 1		Группа 3		ОШ	95% ДИ	p
	Кол-во	ОИМ (абс./%)	Кол-во	ОИМ (абс./%)			
СД 1 все	1228	7/0,6	311	9/2,9	5,2	1,9-14,1	0,001
СД 1 мужчины	665	3/0,5	120	7/5,8	13,7	3,5-53,6	0,000
СД 1 женщины	563	4/0,7	191	2/1,0	1,5	0,3-8,1	0,985
СД 2 все	1866	99/5,3	46057	2164/4,7	0,9	0,7-1,1	0,248
СД 2 мужчины	595	49/8,2	10049	960/9,6	1,2	0,9-1,6	0,320
СД 2 женщины	1271	50/3,9	36008	1204/3,3	0,8	0,6-1,1	0,286

риск развития ОИМ у пациентов ни СД 1, ни СД 2, имелась только тенденция к росту распространенности ОИМ. Не было получено и гендерных различий во влиянии ИзМТ на риск развития ОИМ.

Распространенность ОНМК в изучаемых группах, влияние ИзМТ на риск развития этого осложнения представлены в таблице 2. Распространенность ОНМК среди пациентов СД 2 по сравнению с пациентами СД 1 так же, как и распространенность ОИМ выше. Среди пациентов СД 2 распространенность ОНМК статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,01$), среди пациентов СД 1 не было получено гендерных различий в распространенности ОНМК и в группе 1 и в группе 2. Риск развития ОНМК у пациентов СД 2 не увеличивается при наличии ИзМТ. У пациентов СД 1 ИзМТ статистически значимо увеличивала риск развития ОНМК, не достигая статистически значимого увеличения в группах мужчин и женщин в отдельности.

Таким образом, у пациентов СД 2 ИзМТ не увеличивает риск развития ОИМ и ОНМК. Среди пациентов СД 1 ИзМТ, не увеличивая риск развития ОИМ, статистически значимо увеличивала риск развития ОНМК. Мы предположили, что разница в риске развития ОНМК при наличии ИзМТ связана с разной распространенностью артериальной гипертензии (АГ) в группах 1, 2 и 3 среди пациентов СД 1. Распространенность АГ у пациентов с нормальной массой тела была 32,9%, в группе 2 — 62,6%, т.е. в 1,9 раза выше ($p < 0,001$). У пациентов СД 1 группы 3 наличие

АГ регистрировалось у 82,3% пациентов или в 2,5 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. То есть чем выше вес у пациентов СД 1, тем больше распространенность АГ. В связи с тем, что АГ в большей степени влияет на развитие ОНМК, чем ОИМ, поэтому, по нашему мнению, мы и получили увеличение риска ОНМК у пациентов СД 1. У пациентов СД 2 различие в распространенности АГ между группами 1, 2 и 3, хотя и были статистически значимыми, но отличались ростом лишь на 10% в группе 2 и на 20% в группе 3, по сравнению с пациентами нормальной массой тела. Таким образом, у пациентов СД 1 при увеличении массы тела статистически значимо увеличивается распространенность АГ, при ИзМТ в 1,9 раза, при ОЖ в 2,5 раза по сравнению с пациентами нормальной массы тела, а АГ вносит свой дополнительный вклад в развитие ОНМК у пациентов СД 1.

Распространенность ОИМ в изучаемых группах, влияние ОЖ на риск развития этого осложнения представлены в таблице 3. Распространенность ОИМ среди пациентов СД 1 и 2 с ОЖ статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,05$). Также, как и ИзМТ, ОЖ не увеличивает риск развития ОИМ у пациентов СД 2, но статистически значимо в 5,2 раза увеличивает риск развития ОИМ у пациентов СД 1, но только среди мужчин, не у женщин. Возможно, это связано с гормональными особенностями мужчин и женщин. Наличие ОЖ, возможно, поддерживает уровень эстрогенов у женщин на определенном уровне, а у мужчин ОЖ может сопровождаться

Таблица 4

Распространенность ОНМК и риск его развития при ОЖ у пациентов СД 1 и 2 типов

Тип СД	Группа 1		Группа 3		ОШ	95% ДИ	p
	Кол-во	ОНМК (абс./%)	Кол-во	ОНМК (абс./%)			
СД 1 все	1228	13/1,1	311	9/2,9	2,8	1,2-6,6	0,030
СД 1 мужчины	665	10/1,5	120	4/3,3	2,3	0,7-7,3	0,308
СД 1 женщины	563	3/0,5	191	5/2,6	5,0	1,2-21,2	0,043
СД 2 все	1866	132/7,1	46057	3236/7,0	1,0	0,8-1,2	0,974
СД 2 мужчины	595	46/7,7	10049	836/8,3	1,12	0,8-1,5	0,668
СД 2 женщины	1271	86/6,8	36008	2400/6,7	14,0	0,8-1,2	0,932

Таблица 5

Распространенность ОИМ, ОНМК и риск их развития при наличии МФО у пациентов СД 1 и 2 типов

Тип СД	ОИМ							ОНМК							
	Группа 1		МФО		ОШ	95% ДИ	p	Группа 1		МФО		ОШ	95% ДИ	p	
	Количество	ОИМ (абс./%)	Количество	ОИМ (абс./%)				Количество	ОНМК (абс./%)	Количество	ОНМК (абс./%)				
СД 1 все	1228	7/0,6	532	9/1,7	3,0	1,1-8,1	0,045	1228	13/1,11	532	15/2,8	1,7	1,3-5,7	0,012	
СД 1 мужчины	665	3/0,5	316	5/1,6	3,6	0,8-15,0	0,144	665	10/1,5	316	11/3,5	2,4	1,0-5,6	0,078	
СД 1 женщины	563	4/0,7	216	4/1,8	2,6	0,6-10,6	0,309	563	3/0,5	216	4/1,9	2,6	0,6-10,6	0,309	
СД 2 все	1866	99/5,3	16632	1031/6,2	1,2	0,9-1,5	0,140	1866	132/7,1	16632	1236/7,6	1,0	0,9-1,3	0,471	
СД 2 мужчины	595	49/8,2	5735	596/10,4	1,3	0,9-1,7	0,113	595	46/7,7	5735	498/8,7	1,1	0,8-1,6	0,476	
СД 2 женщины	1271	50/3,9	10597	435/4,1	1,0	0,8-1,4	0,829	1271	86/6,8	10597	738/7,0	1,0	0,8-1,3	0,838	

снижением уровня тестостерона, что вносит дополнительный вклад в увеличение риска развития ОИМ у них.

Распространенность ОНМК в изучаемых группах, влияние ОЖ на риск развития этого осложнения представлены в таблице 4. Среди мужчин и женщин с СД 1 с ОЖ не было статистически значимого различия в распространенности ОНМК. У пациентов СД 2, как и в группе с ИзМТ распространенность ОНМК была выше у мужчин с ОЖ, чем у женщин (8,3% против 6,7%; $p < 0,001$). Среди пациентов СД 2 с ОЖ риск развития ОНМК не увеличивался. ОЖ статистически значимо в 2,8 раза увеличивала риск развития ОНМК у пациентов СД 1 в целом, но только среди женщин, не достигая статистически значимых значений у мужчин. Данный факт требует дальнейшего изучения.

Таким образом, ИзМТ и ОЖ по-разному влияют на риск развития ОИМ и ОНМК. ИзМТ у пациентов СД 1 статистически значимо увеличивает только риск развития ОНМК, ОЖ увеличивает риск развития и ОИМ, и ОНМК. При этом имеются гендерные различия: статистически значимо увеличивается риск развития ОИМ у мужчин, а у женщин — ОНМК. С чем это связано, требует дальнейшего изучения.

Известно, что увеличение сердечно-сосудистого риска при ОЖ связано не только с общим объемом жировой ткани, сколько с накоплением ее в висцеральных жировых депо, в том числе абдоминальном

[13-15] Одним из суррогатных маркеров этой формы ОЖ в клинической практике является ИТБ. Нами было решено рассчитать риск развития ОИМ и ОНМК при ИзМТ и ОЖ в целом. Из группы с ИзМТ были выделены пациенты с МФО. В группе с ОЖ большинство пациентов имели ФО, в связи с этим отдельно данный фенотип в группе 3 нами не рассматривался.

Было интересно изучить, изменяет ли риск развития изучаемых осложнений МФО у пациентов с ИзМТ.

В таблице 5 представлены данные о распространенности ОИМ и ОНМК у пациентов с МФО по сравнению с пациентами без него, и влияние МФО на риск развития этих осложнений. Как видно из таблицы 5, наличие МФО у пациентов СД 2 в группе 2 не увеличивало риск развития ни ОИМ, ни ОНМК, что стало для нас неожиданным. Возможно, это объясняется тем, что при СД 2 ОЖ не увеличивает дополнительно степень инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. А именно гиперинсулинемия в значительной степени определяет увеличение риска ССО. А сам по себе повышенный вес без гиперинсулинемии не приводит к дополнительному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов СД 2.

У пациентов СД 1 МФО вносит дополнительный вклад в развитие ССО, так как увеличивается риск развития ОИМ. А риск развития ОНМК не зависел

от наличия или отсутствия МФО, увеличение массы тела у пациентов СД 1 всегда увеличивало риск развития ОНМК, но степень ОЖ по-разному влияла на этот риск у мужчин и женщин. ИзМТ увеличивала риск развития ОНМК у мужчин, но ОЖ уже не влияла на этот риск. А среди женщин ИзМТ не увеличивала риск развития ОНМК, но прогрессирование ОЖ приводило к увеличению данного риска. МФО нивелировал гендерные различия в развитии ОНМК у пациентов СД 1.

Заключение

1. У пациентов СД 1 нет гендерных различий в распространенности ОИМ и ОНМК; у пациентов СД 2 распространенность этих осложнений статистически значимо больше среди мужчин, чем среди женщин.

Литература

- Li N, et al. BMI and Coronary Heart Disease Risk Among Low-Income and Underinsured Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2014; 37(12): 3204-12. doi: 10.2337/dc14-1091.
- Li W, et al. Body Mass Index and Stroke Risk Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2015; 46: 164-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006718.
- Chumakova GA, Leonova NV, Nazarenko NV, et al. Association of acute cerebral circulation disorders with cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in the Altai Territory. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2009; 3: 92-6. Russia (Чумакова Г.А., Леонова Н.В., Назаренко Н.В. и др. Ассоциация острого нарушения мозгового кровообращения с сердечнососудистыми факторами риска у больных сахарным диабетом типа 2 в Алтайском крае. Бюллетень сибирской медицины. 2009; 3: 92-6.)
- Chumakova GA, Pushkareva SV, Leonova NV, et al. The risk of developing myocardial infarction among patients with type 2 diabetes mellitus according to the register of the Altai Territory. *Modern problems of science and education*. 2012; 3. Russia (Чумакова Г.А., Пушкарева С.В., Леонова Н.В. и др. Риск развития инфаркта миокарда среди пациентов с сахарным диабетом типа 2 по данным регистра Алтайского края. Современные проблемы науки и образования. 2012; 3).
- Leonova NV, Chumakova GA, Nazarenko NV, et al. The dynamics of stroke in patients with type 2 diabetes according to the register of diabetes in the Altai Territory. *Clinical neurology*. 2014; 4: 10-4. Russia (Леонова Н.В., Чумакова Г.А., Назаренко Н.В. и др. Динамика развития инсульта у пациентов СД типа 2 по данным регистра сахарного диабета Алтайского края. Клиническая неврология. 2014; 4: 10-4).
- Katz M, Giani E, Laffel L. Challenges and Opportunities in the Management of Cardiovascular Risk Factors in Youth with Type 1 Diabetes: Lifestyle and Beyond. *Curr Diab. Rep*. 2015; 15(12): 119. doi: 10.1007/s11892-015-0692-4.
- Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet J. Metabolic syndrome, type 1 diabetes mellitus and insulin resistance. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(12): 466-70.
- Da Costa VM, de Carvalho Padilha P, de Lima GC, et al. Overweight among children and adolescent with type I diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8: 39. doi: 10.1186/s13098-016-0154-4.
- Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, et al. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31(1): 76-84. doi: 10.1002/dmrr.2565.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4): 369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016.
- Luczyński W, Szybowska A, Głowińska-Olszewska B, et al. Overweight, obesity and features of metabolic syndrome in children with diabetes treated with insulin pump therapy. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 891-8. doi: 10.1007/s00431-010-1372-7.)
- Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11(1): 4-11.
- Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013; 127(2): 180-7.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4): 369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. *Moscow. GEOTAR-Media*. 2016. p. 160. Russia (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.).
- Roitberg GE, Dorosh ZV, Kurushkina OV. Metabolic syndrome and distribution of adipose tissue: points of contact and inconsistency of relationships. *Preventive Medicine*. 2010; 13: 22-5. Russia (Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Курушкина О.В. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений. Профилактическая медицина. 2010; 13: 22-5).
- У пациентов СД 2 ни ИзМТ, ни ОЖ не увеличивают риск развития ОИМ и ОНМК.
- У пациентов СД 1 ИзМТ статистически значимо увеличивает риск развития только ОНМК, но наличие МФО по индексу ОТ/ОБ у данной группы пациентов повышает не только риск развития ОНМК, но и ОИМ.
- ОЖ у пациентов СД 1 статистически значимо увеличивает риск развития ОИМ и ОНМК; имеются выраженные гендерные различия: риск развития ОИМ статистически значимо увеличивается только у мужчин, а риск развития ОНМК — только у женщин.
- Профилактика и лечение ИзМТ и ОЖ, наряду с компенсацией углеводного обмена, должны быть основой снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов СД 1.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

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

Цель. Выявить совокупность метаболических факторов риска, наиболее значимо связанных с риском субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) у женщин с ожирением.

Материал и методы. В исследование было включено 89 женщин 25-59 лет (50,6±6,6 лет) с абдоминальным ожирением — окружностью талии >80 см без клинических проявлений ишемической болезни сердца и атеросклероза другой локализации. Всем женщинам проводилось дуплексное исследование БЦА с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Проводилось определение основных и дополнительных метаболических ФР, адипокинов висцеральной жировой ткани, грелина. Толщина эпикардального жира в миллиметрах определялась при эхокардиографии. Проводилась велоэргометрия для исключения стенокардии напряжения и безболевой ишемии миокарда; оценка кардиоваскулярного риска по шкалам: SCORE, Framingham, PROCAM.

Результаты. У 32,6% женщин выявлены признаки атеросклероза БЦА (ТКИМ более 1,3-1,5 мм). Было получено уравнение логистической регрессии с наиболее значимой совокупностью предикторов (грелин, СРБ, тЭЖТ, лептина), связанных с субклиническим атеросклерозом БЦА у женщин с ожирением, с процентом верного предсказания 89,7%.

Заключение. Полученная совокупность ФР может быть использована в клинической практике для формирования группы риска атеросклероза у женщин с ожирением, с целью назначения ранних профилактических мероприятий.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 54–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-54-60>

Ключевые слова: факторы риска, субклинический атеросклероз, висцеральное ожирение.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Шенкова Н. Н. — врач-кардиолог, Веселовская Н. Г. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением № 4, Алтайского краевого кардиологического диспансера, с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Чумакова Г. А.* — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Осипова Е. С. — аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, Гриценко О. В. — к.м.н., врач-кардиолог, Отт А. В. — врач-кардиолог Алтайского краевого кардиологического диспансера.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

g.a.chumakova@mail.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, БЦА — брахиоцефальные артерии, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ТКИМ — толщина комплекса интима медиа, АБ — атеросклеротическая бляшка, САД — систолическое артериальное давление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани, ВО — висцеральное ожирение.

Рукопись получена 13.03.2017

Рецензия получена 15.03.2017

Принята к публикации 22.03.2017

RISK PREDICTION FOR SUBCLINICAL ATHEROSCLEROTIC LESION OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES IN OBESE WOMEN

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

Aim. To reveal the complex of metabolic risk factors, most significantly related to subclinical atherosclerosis of brachiocephalic arteries (BCA) in obese women.

Material and methods. Totally, 89 women included, at the age 25-59 y.o. (50,6±6,6 y.o.) with abdominal obesity — waist circumference >80 cm with no clinical signs of coronary heart disease and atherosclerosis of other localizations. All women underwent duplex DCA scanning with the intima-media thickness assessment (IMT). Also, the main metabolic risk factors were assessed, adipokines of visceral fat tissue, ghrelin. Epicardial fat thickness (tEFT) in millimeters was measured by echo. Vелоergometry was performed, to rule out angina and silent myocardial ischemia; cardiovascular risk assessment by SCORE, Framingham, PROCAM.

Results. In 32,6% women there were signs of BCA atherosclerosis (IMT more than 1,3-1,5 mm). An equation was invented for logistic regression with the most

significant predictors group (ghrelin, CRP, tEFT, leptin), related to subclinical BCA atherosclerosis in obese women, with sensitivity 89,7%.

Conclusion. The complex of RF that were collected, might be used in clinical practice to shape a risk group for atherosclerosis in women with obesity, to direct them to prevention orders.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 54–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-54-60>

Key words: risk factors, subclinical atherosclerosis, visceral obesity.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место во многих странах мира, в том числе и в России [1]. Поэтому профилактика ССЗ, особенно в группах высокого риска, является приоритетным направлением современной кардиологии.

Одна из таких групп высокого риска — пациенты с ожирением. Женщины, как правило, имеют более

высокую степень ожирения на протяжении всей жизни, этот фактор риска (ФР) у женщин имеет большое социальное значение, так как связан с нарушением репродуктивного здоровья, осложнением течения беременности и возможной неонатальной заболеваемостью [2, 3]. Ряд исследований свидетельствуют о высокой встречаемости субклинического атеросклероза магистральных артерий среди бессимптом-

ных женщин старше 35 лет, который определяется от 40% до 60% случаев при проведении инструментального обследования [4-6]. Причем, только в 50% случаев ишемическая болезнь сердца (ИБС) у женщин связана с наличием “классических” ФР [7].

При прогрессировании ожирения гиперплазия и гипертрофия адипоцитов происходит одновременно во всех эктопических локальных жировых депо, в том числе в эпикардиальном. Находясь в непосредственной близости от миокарда, эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), как и любые другие локальные жировые депо, оказывает местное паракринное и эндокринное влияние через систему хемокинов, цитокинов и пептидов [8]. Ранее роль эпикардиального ожирения в риске ССЗ изучалась только у мужчин или на смешанной популяции, несмотря на гендерные различия в количестве и распределении висцеральной жировой ткани (ВЖТ).

В настоящее время при расчете индивидуального кардиоваскулярного риска используются шкалы с традиционными ФР, которые не учитывают степень ожирения, нейрогуморальную и провоспалительную активность ВЖТ. Поэтому реальный риск развития атеросклероза может быть занижен, следовательно, поиск особых комбинаций ФР атеросклероза магистральных артерий у женщин с ожирением с учетом новых данных о роли ВЖТ и ее нейрогуморальной активности является актуальным.

Цель: выявить совокупность метаболических факторов риска, наиболее значимо связанных с риском субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) у женщин с ожирением.

Материал и методы

В исследование были включены женщины в возрасте 25-59 лет ($50,6 \pm 6,6$ лет) с абдоминальным ожирением — окружностью талии >80 см без клинических проявлений ИБС и атеросклероза других локализаций. Все женщины имели гипертоническую болезнь I-II стадии, I-III степени. Критериями исключения были: ассоциированные клинические состояния, симптоматическая артериальная гипертония, нарушения ритма высоких градаций, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, хронические заболевания в стадии обострения, индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м².

Всем женщинам было проведено дуплексное исследование БЦА с цветным доплеровским картированием (ЦДК). Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) более 1,3-1,5 мм трактовалось как наличие атеросклеротической бляшки (АБ), согласно Европейским клиническим рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г) [9].

Было сформировано две группы сравнения: Группа 1 (n=60) женщины без признаков субклини-

ческого атеросклероза БЦА, Группа 2 (n=29) женщины с признаками субклинического атеросклероза БЦА.

Всем женщинам проводилась оценка метаболических ФР: определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), глюкозы крови, С-реактивного белка (СРБ). Всем пациенткам проводился тест толерантности к глюкозе (ТТГ), определение аполипопротеина А1 (Апо А1) и аполипопротеина В (Апо В) проводили с помощью метода иммунотурбидиметрии. Определение уровней лептина, адипонектина и грелина проводили методом иммуноферментного анализа.

Оценка кардиоваскулярного риска в группах сравнения проводилась по трем известным шкалам: SCORE, Framingham и PROCAM. По Европейской шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) проводился расчет суммарного риска смертельных случаев всех заболеваний, связанных с атеросклерозом в ближайшие 10 лет, учитывая данные о поле, возрасте, систолическом артериальном давлении (САД), уровне ОХС и статусе курения [10, 11]. Риск считался высоким — при показателе 5-10% [10, 12, 13]. Для лиц моложе 40 лет использовалась дополнительная шкала относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По шкале Framingham проводилась оценка риска смертельных и несмертельных случаев ИБС в ближайшие 10 лет [14, 15] по таблице, включающей такие показатели как пол, возраст, курение, САД, ОХС, ХС ЛПВП. По шкале PROCAM проводилась оценка риска осложнений ИБС (острый инфаркт миокарда (ОИМ), внезапная смерть) в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде, при этом учитывались такие показатели как возраст, САД, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, наличие СД 2 типа, наследственность, курение. По шкалам Framingham и PROCAM на высокий кардиоваскулярный риск указывал расчетный показатель 20% и выше.

Велоэргометрия для исключения стенокардии напряжения и безболевой ишемии миокарда проводилась на аппарате “TUNTURI” (Финляндия).

Толщина эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) измерялась при трансторакальной эхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid S6 (GE, США) секторным широкополосным многочастотным датчиком 3S-RS с диапазоном частот 1,5-3,6 МГц. Линейная тЭЖТ измерялась в миллиметрах за свободной стенкой правого желудочка в диастолу в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в В-режиме по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как анатомический ориентир.



Рис. 1. Частота субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и низким кардиоваскулярным риском по шкале SCORE.

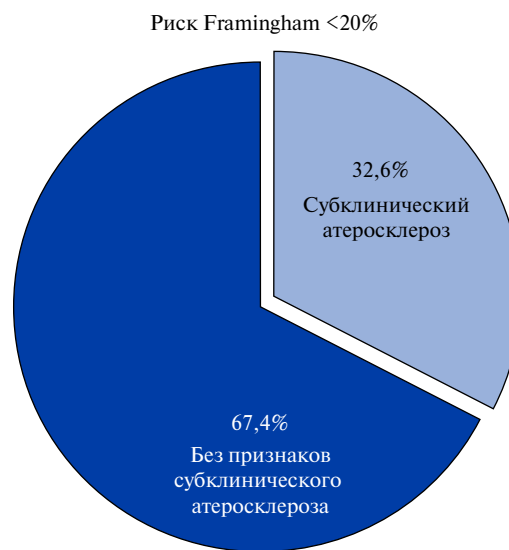


Рис. 2. Частота субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и низким кардиоваскулярным риском по шкале Framingham.

Определение ТКИМ проводилось на аппарате Vivid S6 (GE, США) линейным широкополосным многочастотным датчиком 8L-RS с диапазоном частот: 4–13,3 МГц. По общепринятой методике проводилось сканирование в В-режиме общей сонной артерии (ОСА) от устья до области бифуркации, внутренней сонной артерии (ВСА) и наружной сонной артерии (НСА) в поперечном и продольном сечениях. Исследование этих артерий проводили в импульсно-волновом доплеровском режиме и в режиме ЦДК для выявления АБ: 1) сканирование дистального отдела ОСА (на расстоянии 1–2 см от бифуркации) с обеих сторон в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (переднезадней и латеральной) в В-режиме для оценки ТКИМ; 2) измерение средней ТКИМ по дальней от датчика стенки в 3х сердечных циклах (из полученных 3 измерений с каждой стороны выбиралось максимальное). Статистический анализ данных проводился с помощью программ Statistica 6.1 и MS Excel 2010. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Дескриптивные статистические данные в тексте представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение при нормальном распределении; и как Med (ВКв; НКв), где Med — медиана, ВКв — верхний квартиль, НКв — нижний квартиль при ненормальном распределении. Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков в группах сравнения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилки. Более 80% всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения, поэтому для оценки статистически значимых различий между количественными признаками использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком — наличие субклинического атеросклероза магистральных артерий, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, — и подмножеством количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия фактической принадлежности пациента к той или иной группе и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производилось путём сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии.

Результаты

В группе исследования ($n=89$) была проведена оценка кардиоваскулярного риска по трем шкалам: SCORE, Framingham и PROCAM.

При расчете кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и Framingham у всех женщин выявлен низкий кардиоваскулярный риск. Несмотря на это, у 29 из них (32,6%) диагностированы признаки субклинического атеросклероза при проведении дуплексного сканирования БЦА (рис. 1, 2).

Далее был проведен расчет кардиоваскулярного риска в группе исследования ($n=89$) по шкале PROCAM. Низкий кардиоваскулярный риск по шкале PROCAM выявлен у 77 женщин (86,5%), из них признаки атеросклероза БЦА были диагностированы у 22 женщин (28,6%) (рис. 3).



Рис. 3. Частота субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и низким кардиоваскулярным риском по шкале PROCAM.



Рис. 4. Частота встречаемости субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и высоким кардиоваскулярным риском по шкале PROCAM.

Высокий кардиоваскулярный риск ($>20\%$) по шкале PROCAM во всей группе ($n=89$) выявлен у 12 женщин (13,5%), из них реальное наличие атеросклероза БЦА выявлено у 7 женщин (58,3%), у 5 женщин (41,7%) признаки атеросклероза БЦА на момент обследования отсутствовали (рис. 4).

Таким образом, при оценке кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и Framingham у женщин с ожирением 32,6% не вошли бы в группу ранних профилактических вмешательств. При оценке кардиоваскулярного риска по шкале PROCAM 28,6% женщин не вошли бы в группу ранних профилактических вмешательств.

Расчетные шкалы для прогнозирования риска атеросклероза магистральных артерий в нашем исследовании показали малую информативность, поэтому далее был проведен логистический регрессионный анализ для оценки связи изучаемых метаболических ФР, показателей ожирения у женщин с риском атеросклероза, с учетом новых данных о роли висцерального ожирения (ВО) и его нейрогуморальной активности в риске развития ССЗ.

На первом этапе анализа была проведена сравнительная характеристика ФР в группах (табл. 1).

Таким образом, в группе с субклиническим атеросклерозом БЦА (группа 2) определялись более высокие показатели ХС ЛПНП ($p=0,022$), ДАД ($p=0,023$), тЭЖТ ($p<0,001$), АпоА1 ($p<0,001$), АпоВ ($p<0,001$), СРБ ($p<0,001$), лептина ($p<0,001$) и грелина ($p<0,001$).

Далее было проведено построение уравнений логистической регрессии с использованием всех изучаемых ФР в различных комбинациях. Анализ проводился независимо от возраста.

При построении моделей логистической регрессии использовался единый алгоритм. На первом этапе

Таблица 1
Сравнительная характеристика групп исследования

Метаболические ФР	Группа 1 ($n=60$)	Группа 2 ($n=29$)	p
Возраст (лет)	49,7 $\pm$ 6,9	52,6 $\pm$ 5,5	0,060
ИМТ (кг/м ²)	31,2 $\pm$ 3,9	33,4 $\pm$ 4,7	0,711
ОХС (ммоль/л)	5,8 $\pm$ 0,91	5,9 $\pm$ 0,68	0,486
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,38 $\pm$ 0,25	1,28 $\pm$ 0,18	0,076
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2 $\pm$ 0,86	3,7 (2,9; 4,6)	0,022
ТГ (ммоль/л)	1,3 (1,05; 1,6)	1,4 (1,2; 1,7)	0,055
САД (мм рт.ст.)	137,24 $\pm$ 17,28	142,13 $\pm$ 11,22	0,258
ДАД (мм рт.ст.)	86,43 $\pm$ 11,17	91,25 $\pm$ 19,34	0,023
Глюкоза (ммоль/л)	5,0 $\pm$ 0,56	5,0 (4,7; 5,2)	0,773
тЭЖТ (мм)	3 (2; 4)	7 (6; 8)	$<0,001$
Апо А1 (г/л)	1,51 $\pm$ 0,29	1,16 $\pm$ 0,31	$<0,001$
Апо В (г/л)	0,93 $\pm$ 0,19	1,32 $\pm$ 0,29	$<0,001$
СРБ (мг/л)	1,0 (0,9; 1,55)	2,8 (2,2; 3,6)	$<0,001$
Лептин (нг/мл)	15,6	20,0	$<0,001$
Адиопонектин (мг/мл)	9,75 $\pm$ 1,11	9,15 $\pm$ 1,32	0,050
Грелин (пг/дл)	55,5	40,7	$<0,001$

отбор переменных для включения в модели осуществлялся с помощью оценки значимости различий между группами с наличием или отсутствием атеросклероза магистральных артерий по каждому признаку.

Было получено несколько уравнений логит-регрессии, из которых выбрано уравнение, имеющее самое высокое значения верного предсказания — более 80%. Таким образом, было получено уравнение с наибольшей предсказательной ценностью совокупности предикторов. При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

Таблица 2
Результаты пошагового анализа
логистической регрессии

Шаг	Показатель	Стандартизированный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	p
1	Грелин	0,3784	76,3%	<0,0001
2	СРБ	0,3205	84,3%	<0,0001
3	тЭЖТ	0,2838	86,1%	<0,0001
4	Лептин	0,1985	89,7%	<0,0001

Уравнение имело следующий окончательный вид:

$$P = \frac{\exp(-7,0356 - 0,712 \cdot X1 + 0,354 \cdot X2 + 0,045 \cdot X3 + 1,876 \cdot X4)}{1 + \exp(-7,0356 - 0,712 \cdot X1 + 0,354 \cdot X2 + 0,045 \cdot X3 + 1,876 \cdot X4)},$$

где P — вероятность наличия атеросклероза БЦА в %, X1 — значение грелина в пг/дл; X2 — значение СРБ в мг/л; X3 — толщина эпикардияльной жировой ткани в миллиметрах; X4 — значение лептина в нг/мл; -7,0356 — свободный член уравнения.

Пошаговый порядок (Шаг) включения отобранных предикторов (Показатель) в уравнение, с указанием процента верного предсказания на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в таблице 2, по которой можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов и их совокупности при оценке уравнения логит-регрессии в целом (табл. 2).

Так, максимальный коэффициент регрессии был получен для грелина (0,3784). Почти одинаковый вклад внесли показатели тЭЖТ (0,2838) и СРБ (0,3205). В результате полученное уравнение с одним предиктором обеспечивало верное предсказание в 76,3% случаев, тогда как с двумя предикторами эта величина составила уже 84,3%. Далее, при включении остальных

предикторов в уравнение логит-регрессии уровень верного предсказания увеличивался незначительно и его значение для всего уравнения составило 89,7%.

Анализ адекватности полученной регрессионной модели показан в таблице 3, из которой видно, что полученная модель одинаково пригодна как для предсказания случаев субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением (89,7%), так и для отсутствия субклинического атеросклероза магистральных артерий (96,7%). Величина общего процента верных классификаций составила 94,4%, что говорит о высокой прогностической способности данной регрессионной модели (табл. 3).

Для удобства и простоты практического применения предлагаемой математической модели нами был создан вероятностный калькулятор прогнозирования субклинического атеросклероза БЦА на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2010, использующий указанное выше уравнение, в которое вносятся цифровые значения полученных ФР конкретной пациентки, а искомая величина “у” отображается в числовом выражении в процентах автоматически (ячейка G) — таблица 4.

Обсуждение

Несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении ССЗ, они остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, часто внезапная смерть является первым доказательством болезни коронарных артерий у 64% женщин и у 50% мужчин. Кроме того, ожидается дальнейшее увеличение распространенности ССЗ, ожирения и СД 2 типа, поэтому первичная профилактика атеросклероза остается единственной доступной стратегией снижения смертности от ССЗ [16].

Таблица 3

Результаты адекватности классификации с помощью регрессионной модели

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты, %		Процент верных предсказаний	Общий процент верных предсказаний	p
	Есть атеросклероз	Нет атеросклероза			
Есть атеросклероз БЦА	26	3	89,7	94,4	<0,001
Нет атеросклероза БЦА	2	58	96,7		

Таблица 4

Вероятностный калькулятор риска субклинического атеросклероза БЦА на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2010 (Интерфейс программного модуля)

A	B	C	D	E	F	G
	Грелин	СРБ	тЭЖТ	Лептин	Значение функции “у”	Вероятность атеросклероза БЦА
	X1	X2	X3	X4		
Коэффициенты модели	0,712	0,354	0,045	1,876		
Результаты обследования						
Расчет вероятности						

Примечание: 1. В ячейки результаты обследования внести значения ФР конкретного пациента 2. В ячейке с адресом G — расчетное значение вероятности атеросклероза БЦА в %.

В нашем исследовании у бессимптомных женщин с абдоминальным ожирением атеросклероз магистральных артерий определялся в 32,6% случаев, несмотря на это кардиоваскулярный риск по шкалам SCORE и Framingham в этой группе был низкий, а по шкале PROCAM высокий риск был определен только в 24,1% случаев.

Так, в одном из исследований было показано, что лица, имеющие субклинический коронарный атеросклероз, чаще входят в группу низкого и среднего риска [17]. В другом исследовании частота выявления АБ при дуплексном сканировании сонных артерий у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE составила от 59% до 76% [18, 19]. У бессимптомных женщин среднего возраста с одним сердечно-сосудистым ФР и низким риском по шкале Framingham в 60% был выявлен субклинический атеросклероз при ультразвуковом исследовании [20].

Нами проведен поиск совокупности метаболических ФР, связанных с атеросклерозом БЦА у бессимптомных женщин с ожирением методом регрессионного анализа. Наиболее значимой совокупностью таких предикторов стало сочетание уровней грелина, СРБ, тЭЖТ и лептина.

В ряде ранее проведенных исследований была доказана связь каждого из факторов этой совокупности в риске развития атеросклероза. Так, тЭЖТ является маркером ВО и коррелирует со степенью тяжести коронарного атеросклероза и субклинического атеросклероза магистральных артерий [8, 21]. В одном из исследований была доказана взаимосвязь тЭЖТ с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий [22]. Положительная корреляция между тЭЖТ и ТКИМ ОСА была выявлена у женщин с синдромом поликистозных яичников [23].

Известно, что повышение концентрации СРБ связано с воспалением в сосудистой стенке [24, 25]. У женщин с СД 2 типа выявлено, что СРБ с большей вероятностью предсказывает субклинический атеросклероз, чем ХС ЛПНП [26]. У женщин в постменопаузе была выявлена положительная корреляция СРБ и ТКИМ ОСА [27].

Доказано, что гиперлептинемия приводит к более активному высвобождению воспалительных цитокинов, лептин является провоспалительным медиато-

ром, способствующим развитию атеросклероза [28]. В ряде исследований высокие уровни лептина были связаны с риском субклинического атеросклероза у женщин [29, 30].

Ранее была доказана связь грелина с ИБС (ОИМ и нестабильной стенокардией) на смешанной популяции [31, 32]. В одном из исследований у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников и с избыточной массой тела было выявлено, что повышенные уровни грелина ассоциированы с хроническим воспалением в сосудистой стенке [33]. В исследовании, проведенном в Китае, у пациентов с ИБС и СД 2 типа низкий уровень грелина был связан с тяжестью коронарного атеросклероза [34]. Но существуют и противоречивые исследования, в одном из которых не выявлено связи между грелином и любым из основных сердечно-сосудистых ФР у женщин [35]. В другом исследовании выявлена положительная связь между ТКИМ ОСА и концентрацией грелина у мужчин, но такой связи не было обнаружено у женщин [36].

Проведенное нами исследование впервые показало высокую прогностическую ценность в отношении риска развития атеросклероза у женщин с ожирением.

Заключение

Таким образом, для прогнозирования атеросклероза БЦА у женщин с ожирением использование традиционных ФР в шкалах SCORE, Framingham и PROCAM в нашем исследовании показало малую информативность. В последние годы доказана важная роль нейрогуморальной и провоспалительной активности ВЖТ в риске развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ожирением, но адипокины ВЖТ, показатели ВО не входят ни в одну шкалу кардиоваскулярного риска.

В нашем исследовании у женщин с ожирением наиболее неблагоприятной совокупностью предикторов, обеспечивающей процент верного предсказания наличия субклинического атеросклероза БЦА в 89,7% случаев, стало следующее сочетание: показатель неспецифического воспалительного процесса (СРБ), показатель наличия висцерального ожирения (тЭЖТ) и показатели высокой атерогенной нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани (грелин и лептин).

Литература

- Andreev EM, Shkolnikov VM. Operational statistics on population information: possibilities and limitations. *Questions of Statistics* 2016; 3: 72-83. (Андреев Е. М., Школьников В. М. Оперативная статистическая информация о населении: возможности и ограничения. *Вопросы статистики* 2016; 3: 72-83).
- White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *BiochimBiophysActa* 2014. 1842(3): 377-392.
- Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(3): 289-99.
- Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 849-54.
- Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, et al. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol.* 2007; 1. 99(3): 310-4.
- Roy RR, Hurst T, Lester SJ, et al. Risk Stratification for Cardiovascular Disease in Women in the Primary Care Setting. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28. 10: 1232-9.
- Neufeld IV, Zhirnyakov AI, Skupova IN. Risk factors of cardiovascular diseases of women. *Bulletin of Medical Internet Conferences* 2012; 2. 12: 994-6. (Нейфельд И. В., Жирняков А. И., Скупова И. Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2012; 2. 12: 994-6).

8. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev.* 2007; 8(3): 253-61.
9. European clinical guidelines for the prevention of cardiovascular disease (revision 2012). *Russian Journal of Cardiology* 2012; 4 (96). Suppl 2. (Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г). Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96). Приложение 2).
10. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendation V revision 2012. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. 2012).
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; Jun. 24(11): 987-1003.
12. Perova NV. New European guidelines on prevention of cardiovascular disease due to atherosclerosis. *Cardiology* 2004; 1: 76-82. (Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. *Кардиология* 2004; 1: 76-82).
13. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies in Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1601-10.
14. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83(1): 356-62.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837-47.
16. Castellon X, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 573-80.
17. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Risk prediction model of coronary atherosclerosis of patients with visceral obesity. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 4: 49-55. (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н.Н. и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4: 49-55).
18. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(3): 82-6. (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(3): 82-6).
19. Veljkov VV. Highly sensitive cardiac markers and the reclassification of cardiovascular risk. Scientific and practical journal "Clinical and laboratory consultation" 2012; 1(41): 47-52. (Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков. Научно-практический журнал "Клинико-лабораторный консилиум" 2012; 1(41): 47-52).
20. Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, et al. Carotid Ultrasound Identifies High Risk Subclinical Atherosclerosis in Adults with Low Framingham Risk Scores. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010; 23: 8: 802-8.
21. Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 11: 601-2.
22. Huang G, Wang D, Zeb I, et al. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Atherosclerosis* 2012; 221(1): 198-205.
23. Cakir E, Doğan M, Topaloglu O, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis* 2013; 226(1): 291-5.
24. Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis from theory to practice. *Journal of Atherosclerosis and dyslipidemia* 2013; 1 (10): 4-19. (Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике. *Журнал Атеросклероз и дислипидемии* 2013; 1 (10): 4-19).
25. Veljkov VV. C-reactive protein: new opportunities for laboratory diagnostics. Pushchino: "Deacon" 2010; 73с. (Вельков В.В. С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики. Пушчино: ЗАО "Диакон" 2010; 73с).
26. Dahlén E. Markers of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Linköping University Medical Dissertations* 2011; 1260.
27. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, et al. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(9): 982-9.
28. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, et al. Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 384: 311-5.
29. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(9): 1619-24.
30. Ingelsson E, Martin G. Circulating Ghrelin, Leptin, and Soluble Leptin Receptor Concentrations and Cardiometabolic Risk Factors in a Community-Based Sample. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93 (8): 3149-57.
31. Buss J, Havel PJ, Epel E, et al. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity. *Appetite* 2014; 76: 84-94.
32. Kadooglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease-KOZANI STUDY. *Transl Res.* 2010; 155(5): 238-46.
33. Zwirski-Korczala K, Sadowski K, Konturek SJ, et al. Postprandial response of ghrelin and PYY and indices of low-grade chronic inflammation in lean young women with polycystic ovary syndrome. *J PhysiolPharmacol.* 2008; 59: 2: 161-78.
34. Zhang M, Fang WY, Yuan F, et al. Plasma ghrelin levels are closely associated with severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in Chinese patients with diabetes mellitus. *ActaPharmacologicaSinica* 2012; 33: 452-8.
35. Pop D. Serum ghrelin level is associated with cardiovascular risk score. *Rom J Intern Med.* 2015; 53(2): 140-5.
36. Pöykkö SM, Kellokoski E, Ukkola O, et al. Plasma ghrelin concentrations are positively associated with carotid artery atherosclerosis in males. *Intern Med.* 2006; 260(1): 43-52.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И СВЯЗЬ С ВАЗОПРЕССОРАМИ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДАГЕСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Саидов М. З., Маммаев С. Н., Абдуллаев А. А., Арапханова Т. Б., Израйлова Г. Р.

Цель. Изучение частоты встречаемости генотипов полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β 2-адренорецепторов при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) I, II и III степени в дагестанской популяции и оценка связи экспрессии генотипов изученных полиморфизмов с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови.

Материал и методы. В работу были включены 98 пациентов с диагнозом "эссенциальная артериальная гипертензия I, II и III степени". Изучались генотипы полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr гена *AGT*, полиморфизм A1166C гена *AGTR1* и полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu гена *ADRB2*. Тестирование обозначенных полиморфизмов проводили с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции, позволяющей дать качественную оценку отсутствия или наличия мутантного аллеля в гетеро- или гомозиготной форме. Уровень ангиотензина (АТ) II, эндотелина (ЭТ) 1-21 и альдостерона (АС) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуно-флуоресцентного анализа. Уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) определяли энзиматическим методом. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 6.0), а также "Biostat 4.03".

Результаты. ЭАГ I, II и III степени в дагестанской популяции ассоциирована с достоверным увеличением частот встречаемости (критерий χ^2) генотипов AA и CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*, генотипа Gln/Gln полиморфизма Gln27Glu гена *ADRB2* и генотипа MM полиморфизма Thr174Met гена *AGT*. У пациентов-носителей указанных генотипов относительный риск возникновения ЭАГ был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. На этом фоне уровень вазопрессоров АТ II, ЭТ 1-21, АС и АПФ в сыворотке крови при ЭАГ I, II и III степени в дагестанской популяции изменялся неоднозначно. Показатели сывороточного уровня ЭТ 1-21 и АПФ были достоверно выше или имели тенденцию к повышению, в то время как уровни АТ II и АС снижались, в том и в другом случаях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Наибольшее количество достоверных прямых корреляционных связей определялось между полиморфизмами генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* и уровнем сывороточного ЭТ1-21.

Заключение. Достоверное увеличение частот встречаемости изученных нами генотипов полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ I, II III степени отражает определённую специфику мутационного процесса, затраги-

вающего указанные гены в дагестанской популяции. Эти процессы ассоциированы с достоверными изменениями уровней вазопрессоров в сыворотке крови, что является свидетельством патогенетической связи указанных полиморфизмов и прессорного контура при ЭАГ в дагестанской популяции.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 61–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-61-69>

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, полиморфизмы генов, генотипы, вазопрессоры, дагестанская популяция.

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет, НИИ экологической медицины, Махачкала, Россия.

Саидов М.З.* — д.м.н. профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, зав. лабораторией медицинской генетики, Маммаев С.Н. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Абдуллаев А.А. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ПК и ППС, Арапханова Т.Б. — аспирант кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ПК и ППС, Израйлова Г.Р. — н.с. лаборатории медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 marat2002@pochta.ru

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АС — альдостерон, АТ II — ангиотензин II, ИФА — иммуно-флуоресцентный анализ, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ЭАГ — эссенциальная артериальная гипертензия, ЭТ 1-21 — эндотелин 1-21, *ADRB2* — ген β 2-адренорецептора, *AGT* — ген ангиотензиногена, *AGTR1* — ген рецептора 1 типа ангиотензина II.

Рукопись получена 27.12.2016
 Рецензия получена 18.01.2017
 Принята к публикации 25.01.2017

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM GENES POLYMORPHISM AND RELATION WITH VASOPRESSORS IN ESSENTIAL HYPERTENSION AMONG DAGESTAN INHABITANTS

Saidov M. Z., Mammaev S. N., Abdullaev A. A., Arapkhanova T. B., Izraylova G. R.

Aim. Investigation on the prevalence of genotypes polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system and beta2-adrenoreceptors in essential hypertension (EH) of I, II, III grades in Dagestan population, and evaluation of the relation of genotype expression with vasopressors levels in blood.

Material and methods. Totally, 98 patients included, with the diagnosis "essential hypertension of I, II, III grades". The genotypes were studied, of polymorphisms Thr174Met and Met235Thr gene *AGT*, polymorphism A1166C gene *AGTR1* and polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu gene *ADRB2*. Test of the mentioned polymorphisms was done with the allele-specific polymerase chain reaction, making to assess the absence or presence of a mutation allele in hetero- and homozygous form. The level of angiotensin (AT) II, endothelin (ET) 1-21 and aldosterone (AS) in serum was measured with the hard-phase immune-enzyme assay. The level of angiotensin-converting enzyme (ACE) was measured with enzymatic method. Statistics was done with the software Statistica v. 6.0 and "Biostat 4.03".

Results. EH of I, II, III grades in Dagestan population was associated with significant increase of the prevalences (criteria χ^2) of genotypes AA and CC of

polymorphism A1166C gene *AGTR1*, genotype Arg/Gly of polymorphism Arg16Gly gene *ADRB2*, genotype Gln/Gln of polymorphism Gln27Glu gene *ADRB2* and genotype MM of polymorphism Thr174Met gene *AGT*. In the carriers of the genotypes mentioned, relative risk of EH onset was significantly higher than in controls. The level of vasopressors ATII, ET 1-21, AS and ACE showed a controversial dynamics in Dagestan population. Serum levels of ET 1-21 and ACE were significantly higher or had tendency to increase, but AT II and AS decreased in both cases, comparing to the controls ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Most number of significant direct correlations was found in polymorphisms of the genes *AGT*, *AGTR1* and *ADRB2* and level of serum ET 1-21.

Conclusion. Significant increase of the prevalence of the studied genotypes polymorphisms of genes *AGT*, *AGTR1* and *ADRB2* in EH of I, II III grades represents a definite specifics of mutational process involving the mentioned genes in Dagestan population. These processes are associated with significant changes in vasopressors levels in serum, that is a witness for pathogenetic relationship of the mentioned polymorphisms and pressoric contour of EH in Dagestan population.

Key words: essential arterial hypertension, genes polymorphisms, genotypes, vasopressors, Dagestan population.

Клинико-патогенетическая гетерогенность эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ), недостаточная изученность поломов механизмов регуляции артериального давления (АД) и как следствие продолжающееся усовершенствование схем комплексной терапии ЭАГ обуславливают неослабевающий поток работ по дальнейшему изучению патогенетических механизмов стойкого повышения АД. Уникальной особенностью ЭАГ является доминирование нарушений функциональных механизмов регуляции АД (нервных и гуморальных), охватывающих основные гомеостатические системы организма, формирование на этой основе порочных кругов и т.н. сердечно-сосудистого континуума [1]. Функциональные регуляторные системы АД генетически детерминированы. С учётом этого, сочетание генетической предрасположенности с условиями жизни и внешней среды позволило отнести ЭАГ к категории мультифакторной патологии.

Стратификация факторов риска ЭАГ вывела в число наиболее значимых мутационные изменения в генах, ответственных на баланс прессорного (тканевая и почечная ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), вазоконстрикторы — эндотелины 1,2,3, вазопрессин, альдостерон, ПГ- F_2 , лейкотриены С и D и др.) и депрессорного (NO, Na-уретические пептиды, калликреин-кининовая система, ПГ- E_2 , простаглицлин, аденозин и др.) контуров длительного действия [2]. Реализация патофизиологических эффектов указанных “медиаторов” артериальной гипертензии возможна только в случаях экспрессии соответствующих рецепторов на клетках и органах-мишенях. Кроме этого, непептидные составляющие прессорного и депрессорного контуров реализуют свои физиологические и патофизиологические эффекты исключительно в случаях активности соответствующих ферментов. Мутационные процессы, затрагивающие синтез, продукцию и рецепцию указанных медиаторов ЭАГ, являются важной составляющей генетики этого заболевания. Идентификация и картирование конкретных полиморфизмов, ассоциированных с ЭАГ, их участие в патогенетических схемах нарушений регуляции уровня АД, дали основание определить эти гены как гены-кандидаты ЭАГ. В настоящее время их насчитывается более 80 [3].

Наиболее актуальными полиморфизмами при ЭАГ считаются полиморфизмы гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизмы гена ангиотензиногена (AGT), полиморфизмы гена рецепторов ангиотензина II (AGTR), полиморфизмы

гена $\beta 2$ -адренорецептора (ADRB2), полиморфизмы гена NO-синтазы (NOS) [4]. Различные полиморфные состояния указанных генов в различной степени ассоциированы с ЭАГ и эти ассоциации носят во многом автономный характер.

Однако, результаты многочисленных исследований указанных полиморфизмов ЭАГ неоднозначны, а зачастую и противоречивы. В частности, метаанализ ассоциаций полиморфизмов промоторных регионов гена AGT — A-6G и A-20C при ЭАГ в китайской популяции (24 исследования, включающих 5932 пациентов с ЭАГ и 5231 случай в контроле) показал достоверное уменьшение риска АГ у носителей генотипов AA и AG, а генотип A-20C достоверно ассоциирован со снижением риска повышения АД [5]. Данные другого масштабного метаанализа (2188 случаев ЭАГ, контроль — 2459 здоровых доноров) свидетельствуют о том, что ассоциация генотипов TT, TM и MM полиморфизма T174M гена AGT с ЭАГ не носит статистически достоверный характер в азиатской и европейской популяциях [6].

Генотип CC полиморфизма A1166C рецептора I типа ангиотензина II (AGTRI) в 2,4 раза повышал риск АГ, по сравнению с носителями генотипов AA и AC в популяции населения северной Индии [7]. В то же время, изучение экспрессии гена ADRB2 по уровню соответствующей мРНК у больных ЭАГ показало снижение этого генетического показателя по сравнению с контролем. Однако это снижение статистически было незначимым в отношении расовой, гендерной принадлежности, а также по клиническому эффекту применяемой гипотензивной терапии [8]. Достоверная связь указанных выше генетических полиморфизмов РААС у детей с АГ показана в работе [9].

Интересные результаты были получены в исследованиях, согласно которым у русских мужчин с ЭАГ, проживающих в центральном регионе России, чаще встречается полиморфизм DD гена ACE, в то время как достоверной взаимосвязи между присутствием в изученной когорте больных полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr гена AGT с риском развития АГ получено не было [10].

В то же время, частота встречаемости полиморфизма Thr174Met гена AGT у больных ЭАГ в русской и татарской популяции в несколько раз превышала аналогичный показатель в контрольной группе [11]. Диаметрально противоположные результаты были получены в отношении полиморфизмов генов ACE и AGT у якутов [12]. В польской популяции показано

достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа ТТ полиморфизма М235Т гена *AGT* у больных ЭАГ по сравнению с контрольной группой [13].

Необходимо отметить, что наряду с оценкой патогенетической значимости экспрессии указанных полиморфизмов, эти и другие популяционно-генетические исследования ЭАГ подчёркивают необходимость учёта этнической, гендерной принадлежности, а также географического района проживания исследуемых пациентов.

Таким образом, совершенно очевидна важная роль полиморфизмов генов *PAAC* и *ADRB2* при ЭАГ. Не менее очевидна крайняя неоднозначность и разнообразие патофизиологических следствий экспрессии конкретных полиморфизмов указанных генов, недостаточная изученность этого аспекта ЭАГ и обоснованность рекомендаций по учёту генетического паспорта пациентов при назначении гипотензивной терапии.

Целью работы явилось изучение частоты встречаемости генотипов полиморфизмов генов *PAAC* и *ADRB2* при ЭАГ I, II и III степени в дагестанской популяции и оценка связи экспрессии генотипов изученных полиморфизмов с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови.

Материал и методы

В работу были включены 98 больных ЭАГ (52 женщины и 46 мужчин), находившихся на обследовании и лечении в отделении артериальных гипертензий Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, кардиологическом отделении Республиканской больницы № 2 г. Махачкалы, а также больных, находившиеся на амбулаторном учёте в Муниципальной поликлинике № 4 г. Махачкалы. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000г. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Протоколы обследования больных были одобрены Этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие больного, больные с клиническим диагнозом ЭАГ I, II или III степени.

Критерии исключения из исследования: больные с вторичными (симптоматическими) формами артериальной гипертензии, наличие инфаркта миокарда или инсульта, больные с сопутствующими заболеваниями других органов и систем, патогенетически не связанных с ЭАГ, но могущих повлиять на результаты исследования, а также участие пациентов в любом другом исследовании.

Диагноз и степень АГ устанавливали на основании рекомендаций Всероссийского научного обще-

ства кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии [14].

Контрольную группу составили 48 здоровых доноров с нормальным уровнем АД в возрасте 19-35 лет (27 мужчин и 21 женщина). Все добровольцы, давшие информированное согласие на проведение исследования, в течение последнего месяца перед началом исследования не переносили острых заболеваний, прежде всего, инфекционного характера, и не имели хронической патологии воспалительного генеза.

Настоящая работа относится к категории контролируемых (исследования типа “случай-контроль”), прогностических и проспективных исследований.

Для анализа использовали геномную ДНК, выделенную из цельной крови пациентов и здоровых добровольцев с помощью набора “ДНК-экспресс кровь” (“Литех”, Россия) согласно инструкции производителя. Определение аллелей изучаемых полиморфизмов проводили методом ПЦР в реальном времени. Амплификацию и плавление продуктов ПЦР проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени ABI 7900 HT (“Applied Biosystems”, США). Аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию проводили согласно разработанной производителем (“Литех”) методике для генетических полиморфизмов *AGT* (Thr174Met, C>T, rs4762), *AGT* (Met235Thr, T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB2* (Arg16Gly, rs1042713), *ADRB2* (Gln27Glu, rs1042714). Генотипирование полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr гена *AGT*, полиморфизм A1166C гена *AGTR1* проводили с использованием наборов для генотипирования “SNP-ЭКСПРЕСС-РВ-Кардиогенетика”. Согласно инструкции к этому набору, с образцом выделенной ДНК проводили одновременно две реакции амплификации — с двумя парами аллель-специфичных праймеров на параллельное выявление аллелей дикого и мутантного типа (норма и патология, соответственно). Результаты анализа кривых накопления флуоресцентного сигнала по каждому из заданных для образцов каналов позволяют дать качественную оценку отсутствия или наличия мутантного аллеля в гетеро- или гомозиготной форме. Генотипирование полиморфизмов гена *ADRB2* (Arg16Gly и Gln27Glu) проводили на наборах “SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT-РВ-Кардиогенетика”, Литех, согласно инструкции производителя.

Уровень сывороточного ангиотензина II (АП) определяли методом конкурентного твёрдофазного иммуно-флуоресцентного анализа (ИФА), с применением поликлональных АТ к ангиотензину II. Работу проводили на наборах ИФА компании “RayBiotech”, ISO 13485 Certified, США. Результат выражался в пг/мл.

Уровень эндотелина 1-21 (ЭТ1-21) в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного ИФА

Таблица 1

**Генотипы полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2*,
имеющих статистически достоверное увеличение частоты встречаемости, у больных ЭАГ I, II и III степени**

	Генотипы полиморфизма Thr174Met гена <i>AGT</i>	Генотипы полиморфизма Met235Thr гена <i>AGT</i>	Генотипы полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i>	Генотипы полиморфизма Gln27Glu гена <i>ADRB2</i>	Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i>
I степень ЭАГ		-	AA $\chi^2=3,5$, $p=0,05$ ОР (95% ДИ) 3,03 (1,13-8,1)	-	Arg/Gly $\chi^2=3,6$, $p=0,05$, ОР (95% ДИ) 2,75 (1,03-7,3)
II степень ЭАГ	MM $\chi^2=0,23$, $p=0,6$ ОР (95% ДИ) 1,4 (1,032-1,9)	-	CC $\chi^2=0,8$, $p=0,37$ ОР (95% ДИ) 2,4 (1,3-4,4)	-	Arg/Gly $\chi^2=4,68$, $p=0,03$ ОР (95% ДИ) 3,27 (1,2-8,6)
III степень ЭАГ	-	-	-	Gln/Gln $\chi^2=5,6$, $p=0,018$, ОР (95% ДИ) 5 (2,4-10,5)	Arg/Gly $\chi^2=3,9$, $p=0,048$, ОР (95% ДИ) 2,8 (1,06-7,4)

на наборах компании “Biomedica”, CAT. NO BI-20052. Результат выражался в фмоль/мл.

Уровень сыровоточного альдостерона (АС) определяли методом конкурентного твёрдофазного ИФА на наборах компании “Diagnostics Biochem Canada Inc.”, CAT. NO 749-8600. Результат выражался в пг/мл.

Результаты ИФА-анализов определяли на многоканальном спектрофотометре компании “Human”, Германия, Humareader Single в двухволновом режиме, основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 630 нм.

Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) определяли энзиматическим методом на наборах “ACE kinetic Angiotensin Converting Enzyme” BUHLMANN, кат. № KK-ACK. Результаты анализа замеряли на биохимическом анализаторе ChemWell Awareness Technology Inc. USA, при длине волны 340 нм. Результат выражался в ед. ACE.

Статистическая обработка полученных результатов. Обработку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica (версия 6,0), а также “Biostat 4.03”. База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 25;75-процентами. Для определения достоверности различий между двумя сравниваемыми выборками использовался критерий Манна-Уитни. Достоверность различий частот генотипов и аллелей полиморфизмов исследованных генов в основной и контрольной группах проводили с помощью критерия χ^2 . В случаях достоверности различий частот полиморфизмов в основной и контрольной группах рассчитывался относительный риск (ОР) развития ЭАГ у пациентов основной группы с доверительными интервалами (ДИ). Показатель ОР считался достоверным, если ДИ не включал единицу. Корреляционную взаимосвязь между изученными параметрами определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции

Спирмена (r). Сила связи определялась величиной r: слабая $r < 0,3$, средней силы r от 0,3 до 0,7 и сильная — $r > 0,7$. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Всего обследовано 98 больных ЭАГ, из них 52 женщины и 46 мужчин, средний возраст обследованных $46,8 \pm 7,6$ лет. I степень ЭАГ диагностирована у 26 (27%) больных, II степень ЭАГ диагностирована у 33 (34%) больных и III степень ЭАГ диагностирована у 37 (38%) больных. Из факторов риска в обследованной когорте больных присутствовали: ожирение у 32 больных (32%), гиперхолестеринемия за счёт липопротеидов низкой плотности у 52 больных (53%), курение у 24 больных (25%), сахарный диабет 2 типа у 12 больных (12%), хронический стресс у 65 больных (66%), малоподвижный образ жизни у 75 больных (76%).

В семейном анамнезе ЭАГ встречалась у родственников I степени родства (родители, родные братья, сёстры) в 27% случаев (26 пациентов) и у родственников II степени родства (бабушки и дедушки) в 44% случаев (42 пациента).

В обследованной когорте больных ЭАГ методом ПЦР в реальном времени были изучены следующие генотипы и аллели полиморфизмов генов-кандидатов ЭАГ:

— полиморфизм Thr174Met (мутация в 174 кодоне, приводящая к замене аминокислоты треонина на метионин) гена *AGT*;

— полиморфизм Met235Thr (мутация в 235 кодоне, приводящая к замене аминокислоты метионина на треонин) гена *AGT*;

— полиморфизм A1166C (замена нуклеотида аденина на цитозин в 1166 позиции) гена рецептора I типа *AGTR1*;

— полиморфизм Gln27Glu (замена аминокислоты глутамина на глутаминовую кислоту в 27 позиции) гена *ADRB2*;

Таблица 2

Уровни эндотелина 1-21, ангиотензина II, альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови у больных ЭАГ I степени и генотипы полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2*, имеющих статистически достоверное увеличение частоты встречаемости

	ЭТ 1-21, фмоль/мл Me (25;75)	АТ II, пг/мл Me (25;75)	АС, пг/мл Me (25;75)	АПФ, ед. ACE Me (25;75)
Генотипы полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i>				
AA, n=14	0,25* [0,12;0,55]	4,5** [3,5;7,3]	189,9* [157;225]	10,6 [9;18]
AA, n=10, контрольная группа	0,14 [0,08;0,2]	10,4 [5,7;11,8]	339 [296;366]	7,5 [4;10]
Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i>				
Arg/Gly, n=15	0,22 [0,11;0,44]	5,3* [4,3;7,67]	176,5* [148,9;218]	12,8 [8,4;17]
Arg/Gly, n=14, контрольная группа	0,19 [0,14;0,4]	11 [5,9;26]	341 [318;354]	9 [4,4;10]

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Таблица 3

Уровни эндотелина 1-21, ангиотензина II, альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови у больных ЭАГ II степени и генотипы полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2*, имеющих статистически достоверное увеличение частоты встречаемости

	ЭТ 1-21, фмоль/мл Me (25;75)	АТ II, пг/мл Me (25;75)	АС, пг/мл Me (25;75)	АПФ, ед. ACE Me (25;75)
Генотипы полиморфизма Thr174Met гена <i>AGT</i>				
MM, n=7	0,56 [0,32;0,75]	7,33** [5,5;9,3]	122,6 [112;138]	28,9 [24,6;31,4]
MM, n=6, контрольная группа	0,58 [0,38;0,8]	41,2 [34,3;49,7]	191 [150;228]	22,3 [14,6;26,4]
Генотипы полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i>				
CC, n=6	0,37 [0,3;0,4]	6,5 [6;7]	170* [133;207]	18,5 [14,3;23,7]
CC, n=5, контрольная группа	0,23 [0,2;0,33]	8,2 [7,3;12,6]	323 [258;340]	17,8 [14;21,7]
Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i>				
Arg/Gly, n=18	0,63** [0,3;0,95]	8,5 [5,3;13,8]	183,5** [157,6;222]	29 [16,4;34]
Arg/Gly, n=14, контрольная группа	0,19 [0,14;0,4]	11 [5,9;26]	341 [318;354]	21,7 [17,4;33]

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

— полиморфизм Arg16Gly (замена аминокислоты аргинина на глицин в 16 позиции) гена *ADRB2*.

Все исследованные полиморфизмы относились к категории единичных нуклеотидных замен (SNP) и определялись в ПЦР в реальном времени либо в гомозиготном, либо в гетерозиготном состояниях. В работе представлены результаты и анализ только генотипов исследованных полиморфизмов.

В таблице 1 представлены варианты генотипов полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* у больных ЭАГ I, II и III степени, которые имели статистически достоверное увеличение частот встречаемости по сравнению с контрольной группой. Видно, что при ЭАГ I степени — это генотип AA полиморфизма A1166C гена *AGTR1* ($\chi^2=3,5$, $p=0,05$), а также генотип Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* ($\chi^2=3,6$, $p=0,05$). У носителей первого генотипа достоверный риск появления ЭАГ в три раза превышал аналогичный показатель в контрольной группе, а у носителей генотипа Arg/Gly — более чем в два раза. Частота встречаемости остальных полиморфизмов не достигала статистически значимых величин.

Интересная картина открывается при II степени ЭАГ. Как видно из таблицы 1, частота генотипа MM полиморфизма Thr174Met гена *AGT* и генотипа CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* статистически не отличается от частоты аналогичных генотипов в контрольной группе. Однако значения ОР появления ЭАГ у носителей указанных генотипов хотя и невысокие (1,4 и 2,4, соответственно), но статистически достоверные. В то же время, у носителей генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* частота встречаемости этого генотипа достоверно превышала этот показатель в контрольной группе ($\chi^2=4,68$, $p=0,03$) и у носителей этого генотипа вероятность появления ЭАГ более чем в три раза превышает вероятность этого заболевания в контрольной группе, ОР=3,27 (1,2-8,6).

III степень ЭАГ ассоциирована с достоверным увеличением частот генотипа Gln/Gln полиморфизма Gln27Glu гена *ADRB2* ($\chi^2=5,6$, $p=0,018$) и генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly того же гена ($\chi^2=3,9$, $p=0,048$). ОР появления ЭАГ у носителей этих генотипов по сравнению с контрольной группой достигал

Таблица 4

Уровни эндотелина 1-21, ангиотензина II, альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови у больных ЭАГ III степени и генотипы полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2*, имеющих статистически достоверное увеличение частоты встречаемости

	ЭТ 1-21, фмоль/мл Me (25;75)	АТ II, пг/мл Me (25;75)	АС, пг/мл Me (25;75)	АПФ, ед. ACE Me (25;75)
Генотипы полиморфизма Gln27Glu гена <i>ADRB2</i>				
Gln/Gln, n=7	0,16 [0,1;0,7]	7,3* [4,8;9]	152** [110;190]	21 [17,4;30,3]
Gln/Gln, n=6, контрольная группа	0,17 [0,15;0,18]	12,8 [9,8;15,8]	360 [330;390]	18,7 [16;23]
Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i>				
Arg/Gly, n=6	0,21 [0,14;0,4]	13,4 [9,6;22]	230 [185,5;283]	22,6* [18;22,8]
Arg/Gly, n=14, контрольная группа	0,19 [0,14;0,4]	11 [5,9;26]	341 [318;354]	15 [11,4;18]

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Таблица 5

Достоверные корреляционные связи между уровнями в сыворотке крови эндотелина 1-21, ангиотензина II, альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента и генотипами полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ I, II и III степени

	ЭТ 1-21	АТ II	АС	АПФ
I степень ЭАГ				
<i>AGTR1</i> (A1166C)	-	-	-	-
<i>ADRB2</i> (Arg16Gly)	$r=0,445$ $p=0,05$	-	-	-
II степень ЭАГ				
<i>AGT</i> (Thr174Met)	$r=0,556$ $p=0,027$	-	-	$r=0,545$ $p=0,05$
<i>AGTR1</i> (A1166C)	-	-	-	-
<i>ADRB2</i> (Arg16Gly)	-	-	$r=0,626$ $p=0,002$	-
III степень ЭАГ				
<i>ADRB2</i> (Gln27Glu)	$r=0,759$ $p=0,001$	$r=0,570$ $p=0,008$	-	-
<i>ADRB2</i> (Arg16Gly)	$r=0,518$ $p=0,049$	$r=0,509$ $p=0,019$	$r=0,509$ $p=0,019$	-

Примечание: r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; в таблице представлены только статистически достоверные значения r ($p < 0,05$).

статистически значимых значений — $OP=5$ (2,4-10,5) в первом случае и $OP=2,8$ (1,06-7,4) во втором.

Изменения показателей концентраций вазопрессоров в сыворотке крови у больных ЭАГ I степени, носителей указанных выше генотипов полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2*, представлены в таблице 2. В этой же таблице отражены изученные показатели и в контрольной группе. Видно, что уровень ЭТ 1-21 достоверно ($p < 0,05$) превышает аналогичный показатель в контрольной группе только у носителей генотипа AA полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. Однако уровень АТ II в сыворотке крови у носителей того же генотипа, а также генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly *ADRB2*, достоверно ($p < 0,05$, $p < 0,01$)

снижается по сравнению с контролем. Аналогичная картина наблюдается и в отношении уровня АС в сыворотке крови. На этом фоне активность сывороточного АПФ повышалась, но недостоверно.

При II степени ЭАГ картина несколько иная, таблица 3. Уровень сывороточного ЭТ1-21 достоверно ($p < 0,01$) повышался только у больных ЭАГ, носителей генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Уровень АТ II достоверно ($p < 0,01$) снижался у носителей генотипа MM полиморфизма Thr174Met гена *AGT*, во всех остальных случаях колебания этого показателя носили статистически недостоверный характер. Сывороточный уровень АС достоверно снижался только у носителей генотипа CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* ($p < 0,05$) и у носителей генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* ($p < 0,01$). Активность АПФ в обследованной группе больных испытывала тенденцию к увеличению.

Третья степень ЭАГ сопровождалась изменениями уровней сывороточных вазопрессоров только в случаях экспрессии полиморфизмов гена *ADRB2*, что отражено в таблице 4. Из данных таблицы видно, что при III степени ЭАГ носители генотипа Gln/Gln полиморфизма Gln27Glu гена *ADRB2* имели достоверное снижение уровня АС ($p < 0,01$). В этой же группе больных ЭАГ определялось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня АТ II, в то время как у носителей генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* определялась тенденция к повышению уровня этого вазопрессора по сравнению с контрольной группой. Одновременно у носителей этого же полиморфизма выявлялось достоверное ($p < 0,05$) увеличение активности АПФ. Колебания уровней ЭТ1-21 не носили статистически значимого характера.

Важно было оценить характер корреляционных связей между изученными полиморфизмами и уровнями сывороточных вазопрессоров при ЭАГ I, II и III степени. В таблице 5 представлены значения статистически достоверных коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Корреляционная связь оценивалась

между показателями сывороточных вазопрессоров и полиморфизмами изученных генов в гомо- и гетерозиготной формах. Видно, что наибольшее количество достоверных связей определялось между полиморфизмами генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* и уровнем сывороточного ЭТ1-21 — их четыре. Достоверная корреляционная связь между уровнем сывороточного АТ II определялась только с полиморфизмами Gln27Glu и Arg16Gly гена *ADRB2*. Уровень сывороточного АС имел достоверные корреляционные связи с полиморфизмом Arg16Gly гена *ADRB2* при ЭАГ I и II степени. Что касается АПФ, то этот показатель имел единственную достоверную корреляционную связь с полиморфизмом Thr174Met гена *AGT* при ЭАГ II степени. Наибольшее количество достоверных корреляционных связей наблюдалось при ЭАГ III степени — их определялось пять, при II степени ЭАГ — две и при I степени ЭАГ — одна. Все связи были положительными и средней силы.

Обсуждение

Несмотря на многочисленные работы, посвящённые генетическим аспектам ЭАГ, значимость полиморфизмов генов-кандидатов ЭАГ остаётся недостаточно изученной. Констатация мутационной изменчивости генов-кандидатов, определение достоверной частоты встречаемости конкретных полиморфизмов в изучаемых выборках, ассоциация генотипов и аллелей полиморфизмов с клиническими формами ЭАГ — важное направление исследований генетики ЭАГ. Но имеющиеся на сегодняшний день результаты этих работ противоречивы и не позволяют представить обоснованные схемы патогенеза ЭАГ, где полиморфизмы генов-кандидатов ЭАГ играли бы доминирующую роль и, что не менее важно, имели бы практическое значение. В настоящей работе представлены результаты оценки частот встречаемости генотипов полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ I, II и III степени и связи этих генотипов с уровнями сывороточных вазопрессоров. Все изученные полиморфизмы относятся к категории единичных замен, обозначаемых как SNP. Работа проведена на дагестанской популяции. Известно, что распространённость SNP неодинакова в различных выборках и имеет существенные этнические различия и различия, обусловленные географическим регионом проживания обследованных больных [10].

Ассоциация изученных нами полиморфизмов “генов гипертонии” с патогенезом ЭАГ доказывается наличием статистически значимого повышения частоты встречаемости конкретных генотипов этих полиморфизмов в изучаемой выборке. По нашим данным (табл. 1) в дагестанской популяции при ЭАГ I степени такими генотипами являются генотипы AA полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, а также генотип Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Отме-

тим, что первый генотип является нормальной гомозиготой, где отсутствует замена аденина (A) на цитозин (C), а второй генотип является “патологической” гетерозиготой, где произошла замена аргинина (Arg) на глицин (Gly).

При II степени ЭАГ генотип Arg/Gly также встречается достоверно чаще по сравнению с контрольной группой, в этой же группе определяется достоверное увеличение значения ОР. Однако с другими генотипами дело обстоит иначе. Согласно критерию χ^2 достоверность частоты встречаемости генотипа MM полиморфизма Thr174Met гена *AGT* и генотипа CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* является статистически незначимой. Но что необходимо отметить, у носителей этих же генотипов мы видим статистически значимые повышенные показатели ОР возникновения ЭАГ (1,4 и 2,4, соответственно). Отметим, что и генотип MM, и генотип CC являются “патологическими” гомозиготами, свидетельствующими о заменах треонина (T) на метионин (M) и аденина (A) на цитозин (C) в гомозиготной форме, соответственно.

При III степени ЭАГ достоверное увеличение частот встречаемости отмечается в отношении генотипа Gln/Gln полиморфизма Gln27Glu и генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Первый генотип является нормальной гомозиготой, где 27 позиция глутамина (Gln) остается неизменной, второй генотип является “патологической” гетерозиготой, свидетельствующей о замене аргинина (Arg) на глицин (Gly) в 16 позиции. В этих же группах отмечается достоверное повышение ОР — 5 и 2,8, соответственно.

Таким образом, достоверное повышение частот встречаемости изученных генотипов полиморфизмов “генов гипертонии” в дагестанской популяции имеет определённую ассоциацию со степенями ЭАГ. Характер этих ассоциаций при I, II и III степени ЭАГ разнообразен, наиболее часто встречаемым в этих ассоциациях является генотип Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Патогенетическое значение дисфункции β_2 -адренорецепторов при ЭАГ известно, и среди причин расстройств деятельности этих рецепторов может присутствовать указанный полиморфизм.

При анализе полученного материала очевидной была обоснованность оценки связи выведенных нами генотипов ЭАГ в дагестанской популяции с наиболее значимым аспектом ЭАГ — уровнями сывороточных вазопрессоров. Эта связь изучена в зависимости от степени ЭАГ.

Изменения сывороточных вазопрессоров у носителей патогенетически значимых генотипов полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* носили также разнонаправленный характер. При I степени ЭАГ (табл. 2) определяется ассоциация достоверно повышенного уровня ЭТ1-21 с генотипом AA полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и тенденция к ассоциации

с генотипом Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. На этом фоне между полиморфизмом Arg16Gly и уровнем ЭТ1-21 определяется достоверная прямая корреляционная связь средней силы ($r=0,445$, $p=0,05$). Ассоциация между достоверным повышением уровня ЭТ1-21 в сыворотке крови с генотипом Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* определяется и при ЭАГ II степени. Полученные результаты вполне объяснимы, поскольку эндотелиальная дисфункция является необходимым и доказанным звеном патогенеза ЭАГ и кроме этого известно, что ангиотензиновые рецепторы и адренорецепторы экспрессируются в т.ч. и на эндотелии сосудов [15, 16].

Однако в отношении других вазопрессоров получены иные данные. При I, II и III степени ЭАГ определяется снижение сывороточных уровней АТ II и АС. Вероятные причины подобных изменений при ЭАГ состоят в том, что более половины обследованных нами больных принимали ингибиторы АПФ (лизиноприл, каптоприл), что способствовало снижению уровней АТ II и АС в сыворотке крови. Кроме этого известно, что первичные АГ сопровождаются снижением уровня АС в сыворотке крови [17].

Отличительной чертой ЭАГ II степени (табл. 3) является ассоциация достоверного снижения уровней АТ II и АС с генотипом ММ полиморфизма Thr174Met гена *AGT* в первом случае и с генотипами СС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* во втором. Подобная ассоциация особенно демонстративна в отношении полиморфизма гена *AGT* — полипептидного предшественника наиболее мощного вазопрессора ангиотензина II и уровнем его в сыворотке крови.

При III степени ЭАГ достоверное снижение уровня АТ II и АС в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ассоциировано с единственным генотипом — Gln/Gln полиморфизма Gln27Glu гена *ADRB2* (табл. 4). Что же касается АПФ, то тенденция к повышению активности этого фермента достигает статистически значимого уровня только при ЭАГ III степени и этот факт ассоциирован с генотипом Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. В целом же ассоциации полиморфизмов гена *ADRB2* встречаются наиболее часто и именно

с ними отмечается наибольшее количество достоверных корреляционных связей с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови (табл. 5). В отношении достоверных корреляционных связей интересна тенденция к пропорциональному увеличению их количества степени ЭАГ.

Полученные в настоящей работе результаты отражают, возможно, некоторые особенности генетики ЭАГ в дагестанской популяции и, несмотря на свою мозаичность, позволяют провести патогенетические связи между SNP “генов гипертонии” и уровнями наиболее актуальных вазопрессоров в сыворотке крови. Обоснованность дальнейших исследований в этом направлении совершенно очевидна и они принесут важные результаты, в т.ч. и в отношении индивидуализации гипотензивной терапии у этих больных.

Заключение

Достоверное увеличение частот встречаемости изученных нами генотипов полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ I, II III степени отражает определённую специфику мутационного процесса, затрагивающего указанные гены в дагестанской популяции. Речь не идёт об уникальности этого процесса, поскольку полиморфизмы генов-кандидатов ЭАГ являются универсальными, составляющими генетическую основу ЭАГ в различных регионах и в различных этнических группах. Но сочетание достоверно изменённых частот встречаемости конкретных генотипов с достоверными изменениями концентраций сывороточных вазопрессоров ЭТ1-21, АТ II, АС и АПФ у носителей этих генотипов, позволяют сделать вывод о патогенетической связи пресорного контура длительного действия и экспрессией патологических генотипов генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ I, II III степени в дагестанской популяции. Наличие достоверных положительных корреляционных связей средней силы дополняют обоснование вывода о том, что в дагестанской популяции при ЭАГ I, II, III степени патогенетически важное значение имеют генотипы Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*, генотипа АА полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, генотипа ММ полиморфизма Thr174Met гена *AGT* и генотипа Gln/Gln полиморфизма Gln27Glu гена *ADRB2*.

Литература

1. Dzau V, Antman E, Black H, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114(25): 2850-70.
2. Boytsov SA. What we know about pathogenesis of arterial hypertension. *Consilium medicum*. 2011; 6(5): 315-19. Russian (Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. *Consilium medicum*. 2011; 6(5): 315-19).
3. Puzirev VP. Genetic of arterial hypertension (modern scientific paradigms). *Clinical medicine*. 2003; 1: 12-8. Russian (Пузырёв В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). *Клиническая медицина*. 2003; 1: 12-8).
4. Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*. 2007; 48: 14-20.
5. Wei G, Jieli L, Qiuli N, et al. A-6G and A-20C Polymorphisms in the Angiotensinogen Promoter and Hypertension Risk in Chinese: A Meta- Analysis. *PLoS ONE* 2011; 6(12): e29489. doi:10.1371/journal.pone.0029489.
6. Xiaoyang L, Zhiyi Y, Daqing P, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis *Genetics and Molecular Biology*. 2014; 37(2): 473-79.
7. Sudhir C, Rajiv N, Vishnubhatla S, 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
8. Dungan JR, Conley YP, Langae TY, et al. Altered beta2 adrenergic receptor gene expression in human clinical hypertension. *Biol. Res. Nurs.* 2009; 11(1): 17-26.

9. Obraztsova GI, Yurev VV, Glotov AS, et al. Genetic aspects of arterial hypertension in children. *Molecular medicine*. 2013; 3: 32-5. Russian (Образцова Г.И., Юрьев В.В., Глотов А.С. и др. Генетические аспекты формирования артериальной гипертензии у детей. *Молекулярная медицина*. 2013; 3: 32-5).
10. Silvestrova GA, Golubeva AA, Sirkin AL, et al. Polymorphs markers genes of renin-angiotensin-aldosterone system and gene NO-sintase in diagnosis of arterial hypertension in mens of Central Russions region. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2008; 1(5): 40-5. Russian (Сильвестрова Г.А., Голубева А.А., Сыркин А.Л. и др. Полиморфные маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы в диагностике артериальной гипертензии у мужчин Центрального региона России. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008; 1(5): 40-5).
11. Mustafina OE, Nasibulin TR, Husnudinov IK. Association M235T polymorphism of angiotensinogen and essential hypertension in Russian and Tatars populations in Bashkortastan. *Molecular biology*. 2002; 36(4): 599-604. Russian (Мустафина О.Е., Насибуллин Т.Р., Хуснутдинов Э.К. Ассоциация T174M полиморфизма ангиотензиногена и эссенциальной гипертензии в русской и татарской популяции Башкортостана. *Молекулярная биология*. 2002; 36(4): 599-604).
12. Miloserdova OV, Slominskiy PA, Tarskaya LA, et al. Polymorphs markers of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme in yakuts. Absens of association with the level of arterial pressure. *Genetic*. 2001; 37(5): 712-5. Russian (Милосердова О.В., Сломинский П.А., Тарская Л.А. и др. Полиморфные маркеры ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента у якутов. Отсутствие ассоциации с уровнем артериального давления. *Генетика*. 2001; 37(5): 712-5).
13. Dzida G, Buraczynska K, Sobstyl J, et al. M235T polymorphism of human angiotensinogen gene in essential hypertension in Polish population. *Pol. Arch. Med. Wewn*. 1999 102 (6): 1033-7.
14. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendation (fours reverse). *System hypertension*. 2010; 3: 5-33. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвёртый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5-33).
15. Dungan J, Conley Y, Langae T, et al. Altered beta2 adrenergic receptor gene expression in human clinical hypertension. *Biol Res Nurs*. 2009; 11(1): 17-26. doi:10.1177/1099800409332538.
16. Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: A HuGE review. *Genet Med*. 2008; 10(8): 560-74.
17. Adebisi A, Akinosun O, Nwafor C, Falase A. Relationship between Plasma Aldosterone Levels and Left Ventricular Mass in Hypertensive Africans. *International Journal of Hypertension*; 2013, Article ID 762597, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/762597>.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Чистякова М. В., Говорин А. В., Радаева Е. В.

Цель. Изучение частоты и возможности прогнозирования легочной гипертензии у больных вирусным циррозом печени (ВЦП).

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования 85 пациентов ВЦП. Средний возраст больных составил 40,1 год. В зависимости от выраженности легочной гипертензии (ЛГ) были выделены следующие группы больных: 1-я группа — без ЛГ — систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) <30 мм рт.ст., n=62, 2-я группа — СДЛА 33-39 мм рт.ст., n=23, контрольную группу составили 22 человека. Выполняли доплер-эхокардиографию (ДэхоКГ), тканевую ДэхоКГ на аппарате "VIVID S5" (США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6,0.

Результаты. У пациентов ВЦП увеличивалось левое предсердие, показатели, характеризующие массу миокарда ЛЖ, отмечалась дилатация кольца, ствола, и ветвей легочной артерии, происходило ускорение скорости трансаортального кровотока, увеличивался конечный систолический объем ЛЖ, снижалась продольная глобальная, сегментарная систолическая и диастолическая функции желудочков по сравнению со здоровыми лицами, причем более выраженные изменения отмечались у больных с умеренной ЛГ (p<0,001). Выявлена корреляционная связь между уровнем давления в легочной артерии и диаметром воротной вены (r=0,64, p<0,001). Установлены независимые предикторы развития ЛГ: время изоволюметрического расслабления на фиброзном кольце трикуспидального клапана (-0,38±0,1, p<0,001), масса миокарда левого желудочка (0,53±0,16, p=0,005).

Заключение. Таким образом, у больных ЦП вирусной этиологии ЛГ является нередким осложнением (38%). При повышении давления в легочной артерии формируется ремоделирование ЛЖ с увеличением его массы, трансаортальной скорости, расширением левого предсердия, легочной артерии, снижением систолической и нарушением диастолической функций желудочков. Независимыми предикторами развития легочной гипертензии являются: уве-

личение массы миокарда левого желудочка, времени изоволюметрического расслабления на фиброзном кольце трикуспидального клапана.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 70–74
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-70-74

Ключевые слова: легочная гипертензия, цирроз печени, кардиогемодинамика.

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия.

Чистякова М. В. * — д.м.н., доцент кафедры функциональной и УЗ диагностики, Говорин А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Радаева Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m.44444@yandex.ru

ВЦП — вирусный цирроз печени, ЗС — задняя стенка, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, ПГ — портальная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, ППГ — портальная гипертензия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ЦП — цирроз печени.

Рукопись получена 24.05.2016
Рецензия получена 28.06.2016
Принята к публикации 03.07.2016

OPPORTUNITIES FOR PREDICTION OF PULMONARY HYPERTENSION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH VIRAL LIVER CIRRHOSIS

Chistyakova M. V., Govorin A. V., Radaeva E. V.

Aim. To investigate on the prevalence, and opportunities for prediction of pulmonary hypertension in patients with liver cirrhosis of viral origin (VLC).

Material and methods. The results analyzed, of the investigation of 85 VLC patients. Mean age 40,1 y.o. According to the severity of pulmonary hypertension (PH), the groups were selected: 1st — no PH systolic pressure in pulmonary artery (SPPA) <30 mmHg, n=62; 2d — SPPA 33-39 mmHg, n=23; controls 22 persons. The Doppler-echo was performed, tissue Doppler on "Vivid S5" equipment (USA). Statistics was done with the Statistica 6,0 software.

Results. In VLC patients there was enlarged left atrium, parameters of the LV myocardium mass increased, dilated anulus, stem and branches of pulmonary artery, the velocity of transaortal flow decreased, end-systolic volume of LV increased, global longitudinal, segmentary systolic and diastolic ventricular function decreased, comparing to the healthy persons, and changes were more marked in the persons with moderate PH (p<0,001). The correlation found of pulmonary artery pressure and vena porta diameter (r=0,064, p<0,001). Independent predictors formulated, for PH: time of isovolumetric relaxation on

fibrous anulus of tricuspid valve (-0,38±0,1, p<0,001), left ventricle myocardial mass (0,53±0,16, p=0,005).

Conclusion. In LC of viral etiology PH is unrare complication (38%). With the increase of pressure in pulmonary artery there is remodelling of the LV with its mass increase, and increase of transaortal velocity, enlargement of the left atrium, pulmonary artery, decrease of systolic and disordered diastolic ventricular function. Independent predictors of pulmonary hypertension are increase of the left ventricle myocardial mass, time of isovolumetric relaxation on fibrous anulus of tricuspid valve.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 70–74
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-70-74

Key words: pulmonary hypertension, liver cirrhosis, cardiohemodynamics.

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, Chita, Russia.

В последние десятилетия в мире отмечается значительный рост распространенности вирусных гепатитов с прогрессированием и развитием цирроза печени (ЦП) [1-3]. Поражение печени сопровожда-

ется негативным воздействием на многие органы, включая сердце и легкие [4-7]. Известно, что легочная гипертензия (ЛГ) является редким, но признанным осложнением ЦП [5-7]. Патогенетические меха-

низмы развития ЛГ у больных ЦП не вполне ясны, однако считается, что основным определяющим фактором риска для развивающейся ЛГ является портальная гипертензия (ПГ), а в литературе сочетание ЛГ и ПГ описывают под названием “портальная гипертензия” (ППГ) [6, 7]. В настоящее время сведения о ЛГ у больных вирусным циррозом печени (ВЦП) единичные, это связано с тем, что во многих случаях заболевание выявляется на поздней стадии [5]. В ряде работ показано, что предикторами плохого прогноза у больных ВЦП является повышение давления в системе портальной вены и систолического давления в легочной артерии (ЛА) [2, 6, 7]. При этом практически отсутствуют работы, где подробно приводятся данные о характере расстройств и состоянии малого круга кровообращения. Целью нашего исследования явилось изучение частоты и возможности прогнозирования ЛГ у больных ВЦП.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 85 пациентов (51% мужчин, 49% женщин) с ВЦП класса А, В, С согласно критериям Чайлд-Пью, проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Средний возраст больных составил 40,1 [34;44] лет, длительность заболевания 3,8 [2,6;6,6] года. Диагноз ЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 7 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, антитела (АТ) классов М и G к HbcAg, ДНК HBV), С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV). В зависимости от выраженности ЛГ были выделены следующие группы больных: 1-я группа — без ЛГ — систолическое давление в ЛА (СДЛА) <30 мм рт.ст., n=62, 2-я группа — СДЛА 33-39 мм рт.ст., n=23, контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста без признаков патологии печени. Группы были однородные по возрасту, антропометрическим данным, числу курящих. В исследование не включали: пациентов старше 52 лет с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией. Выраженных признаков сердечной недостаточности в группах обследованных больных не было. Одышку при физической нагрузке отмечали 58% пациентов, у 13 из них диагностирован асцит разной степени выраженности.

Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате “VIVID S5” (США) с определением комплекса общепринятых морфофункциональных

параметров [8, 9]. СДЛА измеряли по скорости трикуспидальной регургитации, диастолическую функцию левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) — по скорости трансмитрального и транстрикуспидального потока: определяли пики Е (см/с), А (см/с), Е/А (усл. ед.), время изоволюметрического расслабления миокарда IVRT (мс), время замедления первого потока DT (мс).

Тканевую доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов желудочков, рассчитывали систолический и диастолические индексы по данным шести измерений: максимальную скорость второго пика S_m см/с, собственно систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика E_m см/с, максимальную скорость второго негативного пика A_m см/с, отношение E_m/A_m , время перед сокращением миокарда I_{vs} мс, время релаксации I_{vt} мс.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6,0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При сравнении структурно-функциональных параметров сердца (табл. 1) было установлено, что у пациентов ВЦП увеличивались показатели характеризующие массу миокарда ЛЖ (МЖП, ЗС ЛЖ, ММ ЛЖ, и ММ ЛЖ) отмечалась дилатация кольца, ствола, и ветвей ЛА по сравнению с контролем, причем выявленные изменения нарастали при повышении давления в ЛА ($p < 0,001$). Происходило ускорение скорости трансаортального кровотока (V_{Ao} , см/с) в 1-й и 2-й группах на 6% и 13%, соответственно, увеличивался конечный систолический объем и его индекс (КСО, и КСО), по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов ВЦП с умеренной ЛГ увеличивался размер полости левого предсердия в сравнении с контрольной и 1-й группой ($p < 0,001$). Проведенный анализ показал, что повышение давления в ЛА у пациентов ВЦП сопровождается более выраженными структурно-функциональными нарушениями сердца. Данные результаты согласуются с ожидаемыми структурными изменениями миокарда при нарастании давления в ЛА [1, 5].

При изучении показателей диастолической функции ЛЖ было установлено прогрессивное снижение

Таблица 1

Структурные показатели ЭхоКГ у больных с ВЦП в зависимости от наличия умеренной ЛГ (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Контрольная группа (n=22)	Больные ВЦП без ЛГ 1-я группа (n=62)	Больные ВЦП с умеренной ЛГ 2-я группа (n=23)
КДР ЛП, мм	38 [3,5;4,0]	38 [37;40]	41 [39;52] ^{*†}
КСОЛЖ, мл	30 [32;38]	41 [35;47] [*]	47 [41;49] [*]
И КСОЛЖ, мл/м ²	19 [16;21]	24 [19;26] [*]	25 [21;23] [*]
МЖП, мм	8 [0,85;0,9]	11 [10;12] [*]	12,4 [11,5;13] ^{*†}
ЗС ЛЖ, мм	8 [0,87;0,92]	10 [9;11,3] [*]	12 [11,5;12] ^{*†}
ММ ЛЖ, г	150 [133;184]	194 [158;230] [*]	248,5 [236;255] ^{*†}
иММ ЛЖ, г/м ²	83 [73;89]	106 [191;126] [*]	118,5 [116;134] ^{*†}
V Ao, см/с	89 [80;100]	94 [89;102] [*]	102 [93;113] [*]
ЛА к, мм	19 [2,1;2,5]	25 [24;26] [*]	26 [25;26] ^{*†}
ЛА ствол, мм	26 [2,6;2,9]	30 [28;30] [*]	32 [30;36] ^{*†}
ЛА пв, мм	13 [1,3;1,5]	14,5 [14;15] [*]	16 [15;18] ^{*†}
ЛА лв, мм	13 [1,3;1,4]	14,5 [14;15,7] [*]	16 [15;18] ^{*†}
Е лж, см/с	0,76 [0,66;1]	0,73 [0,63;0,83]	0,47 [0,46;0,62] ^{*†}
А лж, см/с	0,48 [0,38;0,58]	0,46 [0,4;0,5]	0,52 [0,5;0,6] [*]
Е/А лж	1,76 [1,34;2,0]	1,3 [1,0;1,8] [*]	0,9 [88;1] ^{*†}
IVR ЛЖ, мс	79,8 [65,3;83,1]	89 [80;102] [*]	102 [94;143] [*]
Е пж, см/с	0,55 [0,44;0,61]	0,48 [0,4;0,5] [*]	0,33 [0,32;0,36] ^{*†}
А пж, см/с	0,29 [0,27;0,31]	0,31 [0,2;0,3]	0,37 [0,36;0,49] ^{*†}
Е/А пж	1,7 [1,5;2,0]	1,5 [1,0;1,7] [*]	0,88 [0,8;0,9] ^{*†}

Примечания: диастолическую функцию левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) определяли по скорости трансмитрального и транстрикуспидального потоков: пики Е (см/с), (А см/с), Е/А (усл. ед.). * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), [†] — статистически значимые различия по сравнению с 1 группой ($p < 0,001$).

Сокращения: КДР ЛП — конечный диастолический размер левого предсердия, КСОЛЖ и КСОЛЖ — конечный систолический объем и его индекс, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ММ ЛЖ и иММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка и ее индекс, V Ao — скорость трансаортального кровотока, ЛА — легочная артерия.

потока быстрого наполнения у больных с умеренной ЛГ по сравнению с контролем и 1-й группой на 36% и 39%, соответственно ($p < 0,001$). Скорость потока атриального наполнения во 2-й группе, напротив, на 8% превышала показатель здоровых лиц ($p < 0,001$). Увеличивалось время изоволюметрического расслабления в обеих группах в сравнении с контролем ($p < 0,001$). Отношение Е/А прогрессивно снижалось у больных с ВЦП и было наименьшим в группе больных с умеренной ЛГ, что свидетельствует о более выраженном нарушении диастолической функции ЛЖ ($p < 0,001$). Такая же тенденция прослеживалась и для ПЖ у пациентов ВЦП по сравнению с контролем: прогрессивно снижалась скорость раннего наполнения, увеличивалась скорость атриального наполнения, снижалось отношение Е/А, более выраженные нарушения отмечались при повышении давления в ЛА, что происходит закономерно в результате хронической перегрузки ПЖ давлением (табл. 1).

При исследовании спектральной тканевой доплерометрии, у пациентов 2-й группы в отличие от показателей группы контроля отмечалось снижение среднего значения пиковой систолической скорости смещения фиброзного кольца на уровне задней

створки митрального клапана (13%) и медиального сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП) (7%) ($p < 0,001$). У больных 1-й группы в сравнении с параметрами контроля средняя скорость Sm была ниже на фиброзном кольце передней створки митрального (15%) и на кольце трикуспидального (7%) клапанов, а также в медиальном сегменте боковой стенки ПЖ (10%) ($p < 0,001$). У пациентов ВЦП 2-й группы в отличие от 1-й группы Sm в базальном и медиальном сегментах боковой стенки ЛЖ была ниже на 16% и 7%, соответственно, на кольце трикуспидального клапана на 15% ($p < 0,001$). Можно сделать вывод, что глобальная и сегментарная систолическая функция желудочков у больных с ВЦП по сравнению со здоровыми лицами была снижена, причем более выраженные изменения отмечались у больных с умеренной ЛГ (табл. 2).

Снижались средние значения максимальной скорости Em в 1-й и 2-й группах в сравнении с контролем на фиброзном кольце задней створки (20% и 27%) и передней створки митрального (27% и 24%), трикуспидального (25% и 22%) клапанов, базальных сегментах боковой стенки ЛЖ (30% и 34%), ПЖ (29% и 29%) и МЖП (34% и 25%), медиальных сегментах

Таблица 2

Данные спектральной тканевой доплерометрии у больных ВЦП в зависимости от наличия умеренной легочной гипертензии (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Контрольная группа (n=22)	Больные ВЦП без ЛГ 1-я группа (n=62)	Больные ВЦП с умеренной ЛГ 2-я группа (n=23)
Кольцо задней створки МК			
Sm, см/с	8 [6,7;10]	7,5 [6,2;9]	7 [6;7]*
Em, см/с	15 [14;17,2]	12 [10;14]*	11 [8;14]*
Em/Am	1,5 [1,2;2,0]	1,32 [0,9;1,56]*	0,93 [0,78;1,36]*
Ivs, см/с	67 [61;72]	84 [72;100]*	97 [60;105]
Ivr, см/с	67 [55;73]	89 [67;96]*	94 [83;104]*
Базальный сегмент боковой стенки			
Sm, см/с	9,5 [7;11]	9,5 [8,2;10]	8 [8;9] [†]
Em, см/с	13,5 [12;15,2]	9,5 [8,9;10]*	9 [9;12]*
Am, см/с	7 [7,7;7,2]	8,8 [7,2;10]*	10 [9;11]*
Em/Am	1,9 [1,6;2,6]	1,1 [0,8;1,4]*	0,9 [0,77;1,1]*
Ivs, см/с	67 [61;73]	94 [73;100]*	96 [95;98]*
Ivr, см/с	72 [65;79]	94 [70,5;100]*	81 [81;94]*
Медиальный сегмент боковой стенки ЛЖ			
Sm, см/с	6 [8,2;7]	6 [5;8]	6,6 [5;7] [†]
Em, см/с	11,5 [10;13]	9 [7;11]*	8 [5,5;11]*
Em/Am	2 [1,5;2,3]	1,3 [1,3;1,7]*	1,3 [1,1;1,7]*
Ivs, см/с	72 [65;78]	83 [81;102]*	83 [71;83]
Ivr, см/с	72 [67;78]	89 [78;91]*	91 [77;91]
Кольцо передней створки митрального клапана			
Sm, см/с	9 [7,7;10]	7,7 [6;8]*	8 [7,4;9,5]
Em, см/с	13 [11,7;15,2]	9,5 [8;10]*	10 [8,5;10]*
Am, см/с	8,5 [8;10]	9 [6,2;11]	11 [9;15]*
Em/Am	1,3 [1,2;1,7]	1 [0,7;1,3]*	0,7 [0,6;1,1]*
Ivs, см/с	72 [67;78]	85 [78;94]*	88 [77;88]*
Ivr, см/с	67 [55;83]	94 [83;98]*	98 [76;88]* [†]
Базальный сегмент МЖП			
Sm, см/с	7 [6;8]	6,5 [6;7]	6,5 [6;7,5] [†]
Em, см/с	12 [10;14]	8 [8;9]*	9 [7,5;10]*
Em/Am	1,5 [1,2;1,8]	1,1 [0,8;1,3]*	1 [0,7;1,2]*
Ivs, см/с	72 [65;79]	85,5 [78;94]*	78 [78;80,5]
Ivr, см/с	75 [67;83]	89 [83;94]*	83 [80,5;86]*
Медиальный сегмент МЖП			
Sm, см/с	6 [5;6]	6 [5;7,7]	5,6 [5,5;7,6]*
Em, см/с	10,5 [8,7;12]	6,2 [5,8;7]*	9 [7;9]*
Am, см/с	6 [5;6,7]	6,3 [5,2;7]*	7 [7;9]* [†]
Em/Am	1,8 [1,5;2,0]	0,85 [0,74;0,95]*	0,8 [0,8;0,9]*
Ivs, см/с	78 [70;83]	92 [84,5;105]*	83 [75;102]*
Ivr, см/с	60,5 [53;72]	95 [89;100]*	100 [91,5;100]*
Кольцо трикуспидального клапана			
Sm, см/с	15 [14;16]	14 [11;13]*	12 [13;15] [†]
Em, см/с	14 [13;16]	10,5 [9;13]*	11 [9,5;12]*
Am, см/с	10,7 [13;14]	11 [10;13,7]	15 [14,5;18]* [†]
Em/Am	1,09 [1,08;1,3]	0,89 [0,8;1,1]*	0,58 [0,5;0,8]* [†]
Ivs, см/с	78 [67;83]	100 [84;100]*	94 [68;100]*
Ivr, см/с	72 [61;84]	92 [79;98]*	92 [64;105]*
Базальный сегмент боковой стенки ПЖ			
Em, см/с	14 [12;14,7]	10 [10;13]*	10 [10;12,5]*
Em/Am	1,3 [1,1;1,6]	0,9 [0,8;1,1]*	0,89 [0,8;0,89]*
Ivs, см/с	80,5 [61;90]	97 [91;105]*	93 [81;93] [†]
Ivr, см/с	78 [72;83]	105 [83;116]*	104 [72,5;100,5] [†]
Медиальный сегмент боковой стенки ПЖ			
Sm, см/с	10 [10;13]	9 [9;9,5]*	11 [9,5;16]
E/A	1,3 [1,1;1,4]	0,75 [0,7;1,1]*	0,7 [0,7;1,1]* [†]
Ivs, см/с	78 [53;89]	94 [90;100]*	94 [67;94] [†]

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), [†] — статистически значимые различия по сравнению с 1 группой больных ($p < 0,001$).

боковой стенки ЛЖ (22% и 31%) и МЖП (41% и 15%) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Скорость Am и параметры времени изоволюметрического напряжения и расслабления практически во всех сегментах, наоборот, были выше показателей контрольной группы, у пациентов 1-й и 2-й группы ($p < 0,001$).

Значение Em/Am от фиброзных колец клапанов и сегментов желудочков в 1-й и 2-й группах установлено ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У пациентов с умеренной ЛГ на фиброзном кольце ТК отношение Em/Am во 2-й группе составило 0,58 [0,5;0,8] усл. ед., по сравнению с 1-й группой 0,89 [0,8;1,1] усл. ед. и контролем — 1,09 [1,08;1,3] усл. ед. ($p < 0,001$) (табл. 2).

Установленные изменения свидетельствуют о нарушении глобальной и сегментарной продольной диастолической функции желудочков у больных ВЦП, причем выявленные изменения нарастают при увеличении давления в ЛА.

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что у больных ВЦП формируется ремоделирование миокарда ЛЖ с увеличением его массы, систолического объема, ускорением трансаортальной скорости потока, происходит дилатация кольца, ствола и ветвей ЛА, нарушаются диастолическая и систолическая функции желудочков. Данные расстройства нарастают у больных с умеренной ЛГ и происходит дилатация полости левого предсердия. Одной из возможных причин установленных изменений может быть гиперволемия малого круга кровообращения, связанная с портупульмональным шунтированием [6]. Не вызывает сомнений тот факт, что повреждающее действие на кардиомиоциты оказывают циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты [3, 4]. Имеются данные о прямом воздействии на миокард

соединительного белка вируса, а также есть вероятность оседания циркулирующих иммунных комплексов как в миокарде, так и в стенке сосудов в том числе с вовлечением сосудов легких и формированием легочного васкулита, фиброзирующего альвеолита [3, 6]. В результате кровь из правых отделов сердца вынуждена преодолевать все более уменьшающийся просвет легочных сосудов, давление в полости ПЖ повышается, нарушается его функция, повышается давление в ЛА. Поэтому типичным симптомом является одышка при физической нагрузке, установленная у 58% больных ВЦП с умеренной ЛГ.

При изучении корреляционных взаимосвязей у пациентов ВЦП установлена связь между уровнем давления в ЛА и диаметром воротной вены ($r = 0,64$, $p < 0,001$), что свидетельствует о высокой вероятности развития воротно-легочных коллатералей.

Для определения независимых предикторов развития ЛГ у больных ВЦП проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Результаты показали, что независимыми предикторами раннего развития ЛГ оказались время изоволюметрического расслабления на фиброзном кольце трикуспидального клапана ($-0,38 \pm 0,1$, $p < 0,001$), масса миокарда ЛЖ ($0,53 \pm 0,16$, $p = 0,005$).

Заключение

Таким образом, у больных ВЦП вирусной этиологии ЛГ является нередким осложнением (38%) и часто носит умеренный характер. ЛГ сопровождается ремоделированием ЛЖ с увеличением его массы, трансаортальной скорости, расширением левого предсердия, легочной артерии, снижением систолической и нарушением диастолической функций желудочков. Независимыми предикторами развития ЛГ у пациентов ВЦП являются: увеличение массы миокарда ЛЖ, времени изоволюметрического расслабления на фиброзном кольце трикуспидального клапана.

Литература

1. Konashev AA. Cirrhotic cardiomyopathy. Clinical pharmacology and therapy 2012; 21(4): 59-63. Russian (Конашева А.А. Цирротическая кардиомиопатия. Клиническая фармакология и терапия 2012, 21(4): 59-63).
2. Teuber G. Pulmonary dysfunction in noncirrhotic patients with chronic viral hepatitis. Eur. J. Intern Med 2002; 1315: 311-6.
3. Lopatkina TN. Options heart lesions in chronic hepatitis C. Clinical pharmacology and therapy 2014; 23(4): 90-3. Russian (Лопаткина Т.Н. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. Клиническая фармакология и терапия 2014, 23 (4): 90-3).
4. Kröll PE, Zinserling OD. Extrahepatic localization of hepatitis C virus: clinical manifestations and prognostic significance. Ter Arkh. 2009; 11: 63-8. Russian (Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость. Тер арх 2009; 11: 63-8).
5. Kalacheva TP, Chernyavskaya GM, Beloborodova EI. The effect of pulmonary hypertension on the course of liver cirrhosis and the factors determining the prognosis of the disease. Heart 2013; V 12. 6(74): 391-6. Russian (Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. Влияние легочной гипертензии на течение цирроза печени и факторы, определяющий прогноз заболевания. Сердце 2013, Т12. 6 (74): 391-6).
6. Garbuzenko DV. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis. Gastroenterology 2006; 1: 103-6. Russian (Гарбузенко Д.В. Портупульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. Пульмонология. 2006, 1: 103-6).
7. Ivashkin, VT, Morozova MA, Mayevskaya MV. Hepatopulmonary syndrome: diagnosis, pathogenesis, clinical symptoms and methods of treatment. Russian journal of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2008; 12, 2(18): 12-7. Russian (Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 12, 2(18): 12-7).
8. Govorin AV. Noncoronary myocardial injury. Novosibirsk.: The Science; 2014. Russian (Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск.: Наука; 2014).
9. Sokolova NA, Czartoryski NN., Govorin AV. Clinical and pathologic features of cardiac complications in patients with acute poisoning acetic acid. Heart: journal for practitioners 2011; 10, 4(60): 245-6. Russian (Соколова Н.А., Чарторижская Н.Н., Говорин А.В. Клинические и патоморфологические особенности поражения сердца у больных с острым отравлением уксусной кислотой. Сердце: журнал для практикующих врачей 2011; 10, 4(60): 245-6).

ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Чумакова Г.А.^{1,2}, Покутнев А.П.³, Веселовская Н.Г.^{2,3}

В статье обсуждается проблема прогнозирования риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) и его клинических особенностей у пациентов с разной степенью ожирения. Описывается феномен "парадокса ожирения" при ОКС и даются возможные объяснения этого явления. Приводятся данные о более тесной связи с риском ОКС таких критериев ожирения как окружность талии и индекса окружность талии/окружность бедра, так как эти показатели косвенно указывают на наличие висцерального ожирения. Представлены результаты исследований о тесной связи эпикардиальной жировой ткани и ее нейрогуморальной активности с риском развития ОКС.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-75-80>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ожирение, висцеральное ожирение, эпикардиальная жировая ткань.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Чумакова Г.А.* — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, в.н.с., Покутнев А.П. — зав. отделения кардиореанимации, Веселовская Н.Г. — д.м.н., зав. отделения, с.н.с.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 05.03.2017

Рецензия получена 15.03.2017

Принята к публикации 22.03.2017

SPECIFICS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN OBESITY

Chumakova G. A.^{1,2}, Pokutnev A. P.³, Veselovskaya N. G.^{2,3}

The article is focused on the issue of prediction of acute coronary syndrome onset (ACS) and its clinical course specifics in patients with various obesity grades. The phenomenon of "obesity paradox" is taken in ACS, and several possible explanations are given. The data is provided, on the closer relation of the ACS risk with such criteria for obesity as waist circumference and index waist/hip circumference, as these parameters indirectly point on the presence of visceral obesity. The results presented, of the studies on close relation of epicardial fat tissue with its neurohumoral actions in ACS risk.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-75-80>

Key words: acute coronary syndrome, obesity, visceral adiposity, epicardial fat deposition.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul, Russia; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

Ожирение в настоящее время является эпидемией во многих странах, что стало одной из главных проблем всемирного здравоохранения, так как ассоциируется с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. В мире распространенность ожирения выросла более чем в 2 раза за период с 1980 по 2014гг [2]. В России по данным исследования ЭССЕ ожирение вышло на третье место после дислипидемии и гипертонии как фактор сердечно-сосудистого риска [3]. Ожирение рассматривается и как фактор риска высокой смертности среди населения в целом. Самый низкий уровень смертности наблюдается при индексе массы тела (ИМТ) в диапазоне 20–24,9 кг/м² (некурильщики в американских и европейских популяциях) и возрастает ниже и выше этого диапазона [4].

Тем не менее, в течение последних двух десятилетий, были опубликованы результаты исследований, в которых было показано, что у пациентов с избыточ-

ным весом или ожирением может регистрироваться более благоприятный прогноз, чем у лиц с нормальным весом. Так, в мета-анализе 97 исследований смертности населения в целом, опубликованном в январе 2013г, в общей популяции риск смерти у людей с избыточной массой тела и ожирением стадии 1 (ИМТ 25–35 кг/м²) был ниже, чем у людей с нормальным весом (ИМТ 18,5–25 кг/м²). Только пациенты с ИМТ 35 кг/м² и выше имели более высокий риск смерти [5]. В этой работе Flegal КМ, et al. подтверждают существование "парадокса ожирения" среди населения в целом. Это явление иногда называют "обратной эпидемиологией".

Данный парадокс был описан у пациентов с хроническим заболеванием почек [6], хронической сердечной недостаточностью [7, 8], ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с острым коронарным синдромом (ОКС) [9, 10] и другими заболеваниями.

“Парадокс ожирения” при ОКС

Результаты исследований о влиянии ожирения на риск развития и особенности течения инфаркта миокарда (ИМ) также противоречивы. Так, в исследовании Camprubi M, et al. госпитальная летальность среди 824 пациентов с разными формами ОКС составила при нормальной массе тела 6,1%, избыточной массе тела 3,1%, ожирении 4,1%, но без статистически значимых различий между группами [11]. В ряде других исследований среди больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), также выявлено, что высокий ИМТ ассоциируется с более низкой смертностью в группах, сопоставимых по возрасту, полу и наличию сахарного диабета 2 типа [12], в том числе у пациентов с первичными чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) при ОИМ с подъемом сегмента ST [13].

В метаанализе 26 исследований 218532 пациентов с ОКС [5], диагностированным в 1979-2012гг, паци-

енты с избыточным весом имели на 30% более низкий риск смерти по сравнению с лицами нормального ИМТ (RR 0,70 (CI 0,64-0,76)). А ожирение было связано с на 40% более низким риском смерти у больных с ОКС по сравнению с теми, кто имел нормальный ИМТ (RR=0,60 (95% ДИ 0,53-0,68) (рис. 1). Даже больные с тяжелым ожирением имели на 30% более низкую смертность от ОКС, по сравнению с пациентами нормального ИМТ (RR=0,70 (CI 0,58-0,86)).

Соотношение между риском смертности и ИМТ имело U-образную форму (рис. 2) [5].

При этом ряд исследователей приводят данные о том, что ЧКВ выполняются реже у больных с ОКС при нормальной или повышенной массе тела, чем у лиц с ожирением [14-16]. Но в других исследованиях показано, что время “дверь-баллон” было значительно длиннее, а окончательный коронарный кровоток TIMI 0 значимо чаще у больных с ожирением по сравнению с лицами нормального веса [17].

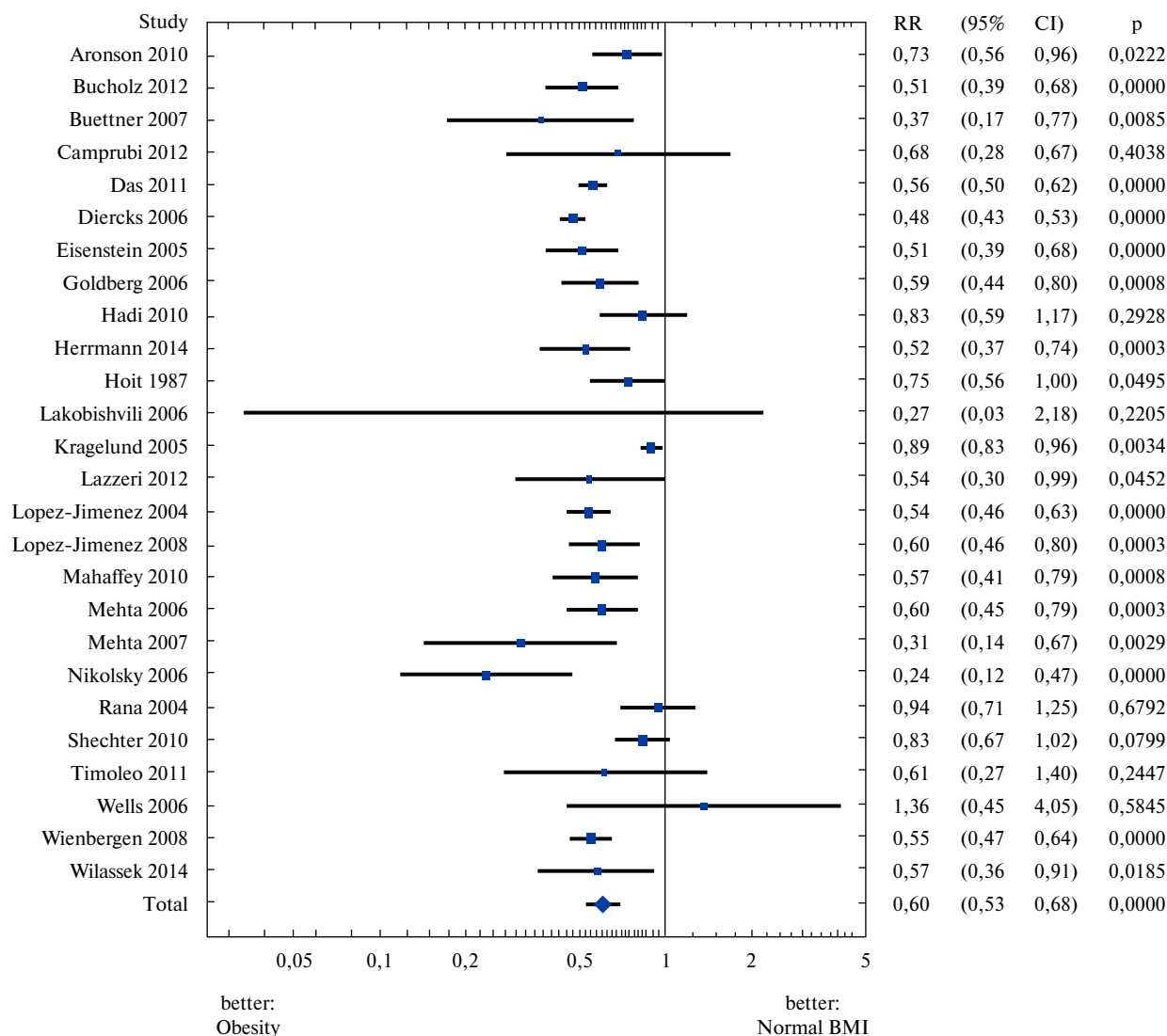


Рис. 1. Мета-анализ: тотальный риск смертности при ожирении против нормального ИМТ у пациентов с ОКС [5].

Кроме того, начальный коронарный кровоток TIMI 0 или 1 чаще встречались при избыточной массе тела, чем при нормальной (1,8 против 0,7%, соответственно, $p=0,04$), но реже при избыточном весе по сравнению с ожирением (0,7 против 2,1%, соответственно, $p=0,01$) [18]. Удивительно, но в ряде исследований выявлено, что многососудистое поражение коронарных артерий чаще встречалось при нормальной массе тела, чем при ожирении с ИМТ более 40 кг/м² [19]. Хотя другие исследователи, например, Nikolsky E, et al. [18], не подтвердили более частое многососудистое поражение коронарных артерий у пациентов с ОИМ и более редкое использование ЧКВ у лиц с избыточным весом и ожирением по сравнению с пациентами нормального веса. Тем не менее, есть данные о том, что у пациентов с ОИМ основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события чаще наблюдалось при нормальном ИМТ по сравнению с избыточным весом и ожирением как в первые 6 месяцев [17], так и при длительном наблюдении (8,8, 6,6 и 5,0%, соответственно; $p=0,031$) [20]. В этих же исследованиях основные неблагоприятные сердечно-сосудистые или цереброваскулярные события также чаще наблюдались у пациентов с нормальным весом, по сравнению с избыточной массой тела и ожирением (14,7, 12,7, 10,0%, соответственно, $p=0,001$; 12,6, 9,3, 8,7%, соответственно, $p=0,001$) при длительном наблюдении.

Итак, в популяции пациентов с ОКС действительно может наблюдаться явление “парадокса ожирения”.

Объяснения “парадокса ожирения”. Правильно ли мы оцениваем степень и опасность ожирения?

Одно из объяснений данного парадокса связано с более частым наличием у больных с ожирением других заболеваний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет [5], а значит эти пациенты чаще до развития ОКС наблюдаются у врачей и принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, статины, что может предопределить лучший прогноз пациентов с ожирением. Кроме того, пациенты с ожирением и ОИМ обычно моложе [21]. А значит, для сравнения смертности пациентов с ожирением и нормальным ИМТ следует принимать во внимание возраст пациентов и сопутствующие заболевания.

Другим объяснением “парадокса ожирения” считается различие критериев оценки ожирения в разных исследованиях. Риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с избыточным весом и ожирением, в большей степени связан с типом отложения жировой ткани, а не с количеством общего жира в организме [22]. Накопление висцеральной жировой ткани характеризуется более высоким сердечно-сосудистым риском [23-25].

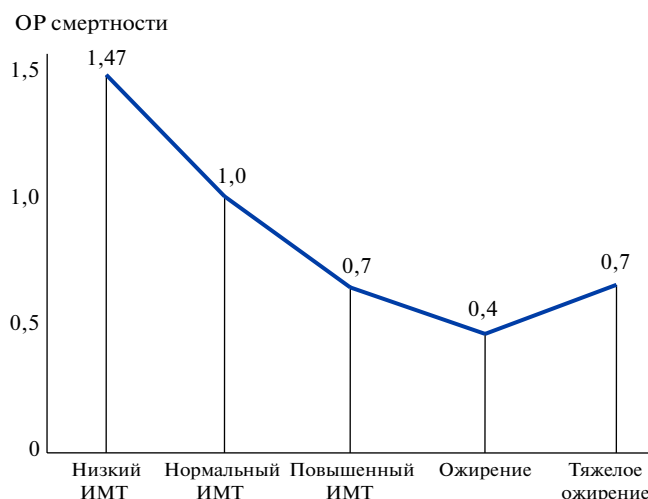


Рис. 2. Относительный риск смерти в группах с разными ИМТ [5].

Но только в нескольких исследованиях пациентов с ОИМ распределяли по тертилям как по ИМТ, так и окружности талии (ОТ). В результате, например, в исследовании Zeller M, et al. группа нижней или средней тертилей ИМТ и верхняя тертиль ОТ имела 1-летний риск смертности выше на 20% у женщин и на 18% у мужчин, в то время как в нижней тертили ОТ и верхней тертили ИМТ смертность составила 7,6 и 7,7%, соответственно [26]. Подобный результат был получен в исследовании Kadakia MB, et al. [27]. В нем при анализе 6560 пациентов с ОКС было выявлено, что диспропорция между ИМТ и окружностью талии (ОТ), косвенно указывающая на висцеральное ожирение, увеличивала вероятность сердечно-сосудистой смертности, ИМ и рецидивирующей ишемии миокарда. Этот критерий предлагается учитывать для стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением в рекомендациях по ведению пациентов с избыточной массой тела, изданных в США в 2016г [28].

Kragelund C, et al. [29] показали, что абдоминальное ожирение по индексу окружность талии/окружность бедра (ОТ/ОБ) является независимым предиктором смертности от всех причин у мужчин с ОКС, но не у женщин. В 2005г было опубликовано исследование 27000 пациентов с ожирением, перенесших ИМ, из 52 стран [30]. В нем ИМТ показал умеренный и недостоверный после корректировки на другие факторы риск ИМ (0,98, 0,88-1,09). Но отношение шансов риска ИМ для показателя ОТ/ОБ для каждого последующего квинтиля был значительно выше, чем у предыдущего (второй квинтиль — 1,15, 1,05-1,26, третий квинтиль — 1,39; 1,28-1,52; четвертый квинтиль — 1,90, 1,74-2,07; и пятый квинтиль — 2,52, 2,31-2,74, с учетом возраста, пола, региона и курения). Популяционный риск ОИМ для увеличения ОТ/ОБ в двух верхних квинти-

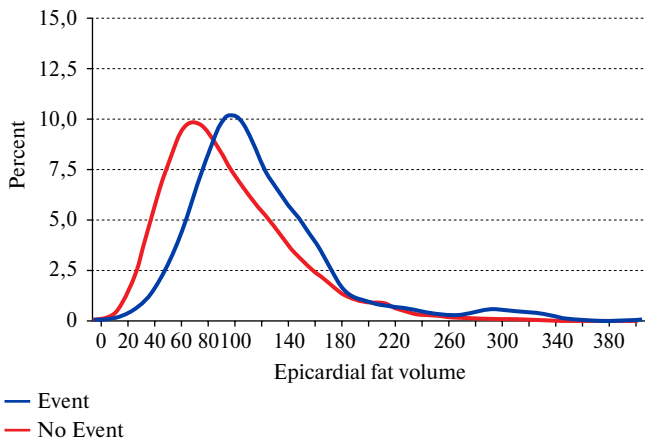


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера выживаемости от острых коронарных событий в зависимости от объема эпикардального жира [43].

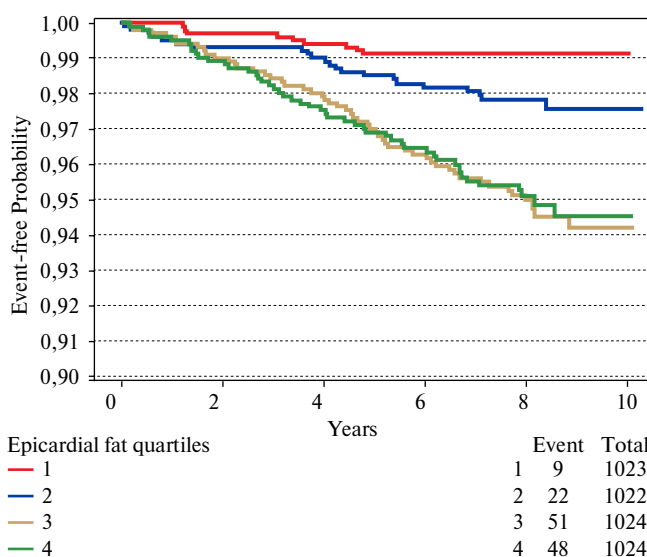


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости, свободной от коронарных событий по квартилям эпикардального жира [43].

лях составлял 24,3% (95% ДИ 22,5-26,2) по сравнению с только 7,7% (95% ДИ 6,0-10,0) для двух верхних квинтилей ИМТ. Авторы исследования сделали вывод, что определение ожирения по показателю ОТ/ОБ вместо ИМТ увеличивает достоверность оценки риска ИМ, связанного с ожирением, у большинства этнических групп.

Такие данные показывают особую роль висцеральной жировой ткани как мощного эндокринного органа, который производит и секретируют биологически активные адипокины, цитокины с провоспалительными свойствами, которые могут способствовать риску развития ОКС. Нарушения в системе адипокинов, зафиксированных при ОИМ, были взаимосвязаны с маркерами системного воспаления, степенью атеросклероза коронарных артерий (КА) и были предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [31, 32], в том числе при субклиническом

коронарном атеросклерозе [33]. Так, в проведенных исследованиях было доказано, что повышенный уровень висфатина в плазме увеличивает риск развития ОИМ. Возможно, уровень этого адипокина может быть перспективным биомаркером для диагностики ОИМ [34]. Например, при ИМ у больных с висцеральным ожирением выявляется повышенный уровень лептина и снижение в сыворотке крови уровня адипонектина по сравнению с пациентами без висцерального ожирения, а анализ 26490 пациентов показал, что уровень резистина был связан с риском возникновения ОИМ и инсульта [35, 36]

Эпикардальное ожирение и ИМ

Наиболее изученным локальным жировым депо висцеральной жировой ткани и мощным источником провоспалительных нейрогуморальных факторов является эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), которая находится между висцеральным перикардом и миокардом [37]. Между слоем ЭЖТ и миокардом нет анатомического барьера, но есть общие системы кровоснабжения (коронарные артерии) и микроциркуляции. Многие нейрогуморальные факторы, которые вырабатываются в висцеральной жировой ткани, в том числе в ЭЖТ, такие как адипокины, цитокины, протеины, управляющие метаболизмом липидов и другие, обладают проатерогенными эффектами и могут стимулировать развитие и ИБС [38, 39]. Было показано, что количество ЭЖТ взаимосвязано со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий [40, 41]. В исследовании Asli Tanind A, et al. [42] при многофакторном анализе было доказано, что толщина ЭЖТ может быть использована в качестве независимого и мощного предиктора ОИМ. Пороговая толщина ЭЖТ для прогнозирования ОИМ составила 7,8 мм при ROC-анализе. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, отрицательное прогностическое значение и диагностическая точность этого показателя составила 81,8%, 82,5%, 48%, 95,8% и 82,4%, соответственно. В другом исследовании у пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST [27] толщина ЭЖТ положительно коррелировала с риском смерти и повторного ОИМ по шкале TIMI и распространенностью коронарного атеросклероза в баллах по шкале Gensini, а также с риском развития осложнений у этих больных.

В исследовании Mahabadi AA, et al. [43] у 4,093 пациентов без доказанной ИБС в среднем возрасте 59,4 лет, 47% мужчин в течение $8,0 \pm 1,5$ лет регистрировались случаи ОКС в четырех группах пациентов, разделенных на квартили по объему ЭЖТ. Было выявлено, что частота ОКС увеличивались на квартили ЭЖТ (0,9% против 4,7% в 1 и 4 квартилях, соответственно, $p < 0,001$) (рис. 3). Удвоение объема ЭЖТ было связано с 1,5-кратным увеличением риска ОКС

при корректировке на другие сердечно-сосудистые факторы риска (рис. 4).

Многофакторный регрессионный анализ в исследовании Wang T, et al. показал, что ЭЖТ является независимым маркером тяжелого коронарного атеросклероза по шкале и прогностическим фактором серьезных осложнений SYNTAX у больных с острым инфарктом миокарда на стационарном этапе [44]. Корреляция толщины ЭЖТ по эхокардиографии коррелировала не только со шкалой SYNTAX, но и имела положительную корреляцию с уровнем высокочувствительного тропонина Т ($r=0,712$, $p<0,001$) [45].

Заключение

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, подчеркивается, что ожирение среди населения приводит к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Рекомендация по снижению веса у лиц с избыточным весом или ожирением для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий имеет доказательность Класс I, уровень A, так как снижение массы тела до нормальной (ИМТ 20-24,9 за килограмм/м²) оказывает положительное влияние на кровяное давление и липиды плазмы и снижение сердечно-сосудистой

заболеваемости [46]. Интересно, что до сих пор ни одно исследование не подтвердило снижение смертности после ИМ у пациентов, которые снизили свой вес тела [12]. Наоборот потеря массы тела более чем на 5% после ИМ у пациентов с депрессией (показана у 27% больных) была связана с на 70% более высоким риском от всех причин и сердечно-сосудистой смертности, причем не связанной с депрессией [47]. Потеря веса более чем на 5% в Южнокорейской популяции пациентов была связана с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний в первый год после инфаркта миокарда. Но пациенты, которые набрали вес, также имеют более высокий риск смерти в первый год после ОИМ [48].

Противоречивая информация о влиянии ожирения на риск развития ОИМ и особенности его течения требует проведения исследований с качественной рандомизацией пациентов по возрасту, сопутствующей патологии, особенностям терапии и, конечно, по методу оценки ожирения. Можно предположить, что вопрос о “парадоксе ожирения”, в том числе при ОИМ, будет исчерпан, если в качестве критериев ожирения будут в большей степени будут учитываться параметры висцерального ожирения, негативные влияния которого на сердечно-сосудистый риск более закономерны и однозначны [49], без явных парадоксов.

Литература

- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56(4): 369-81.
- WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N 311. Udated January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Checked by 10/08/2016
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of risk factors noninfectious diseases in Russian population in 2012-2013. *Survey ESSAY-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Ильин В.А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010; 363(23): 2211-9.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
- Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(11): 991-1001.
- Surya M, Artham MD, Lavie CJ. Obesity and Hypertension, Heart Failure, and Coronary Heart Disease-Risk Factor, Paradox, and Recommendations for Weight Loss. *Ochsner J* 2009; 9(3): 124-32.
- De Schutter A, Lavie CJ, Patel DA, et al. Obesity paradox and the heart: which indicator of obesity best describes this complex relationship? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(5): 517-24.
- Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity*. 2008; 16(2): 442-50.
- Angerås O, Albertsson P, Karason K, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J* 2013; 34(5): 345-53.
- Camprubi M, Cabrera S, Sans J, et al. Body mass index and hospital mortality in patients with acute coronary syndrome receiving care in a university hospital. *J Obes* 2012; 2012: 5.
- Buchholz EM, Rathore SS, Reid KJ, et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am J Med* 2012; 125(8): 796-803.
- Timóteo AT, Ramos R, Toste A, et al. Impact of body mass index in the results after primary angioplasty in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2011; 13(3): 123-8.
- Aronson D, Nassar M, Goldberg T, et al. The impact of body mass index on clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010; 145(3): 476-80.
- Mahaffey KW, Tenev ST, Spinler SA, et al. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol*. 2010; 139(2): 123-33.
- Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(14): 1694-701.
- Mehta L, Devlin W, McCullough PA, et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99(7): 906-10.
- Nikolsky E, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151(1): 168-75.
- Wells B, Gentry M, Ruiz-Arango A, et al. Relation between body mass index and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98(4): 474-7.
- Wienbergen H, Gitt A, Juenger C, et al. Impact of the body mass index on occurrence and outcome of acute ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2008; 97(2): 83-8.
- Herrmann J, Gersh BJ, Goldfinger JZ, et al. Body mass index and acute and long-term outcomes after acute myocardial infarction (from the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial). *Am J Cardiol*. 2014; 114(1): 9-16.
- Caroline N, Nunes M, Marcos F, et al. Impact of Different Obesity Assessment Methods after Acute Coronary Syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(1): 19-24.
- Carminen S, Freitag MH, Pischon T, et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67(6): 573-85.
- Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 359-404.
- Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013; 34(1): 1-11.
- Zeller M, Steg PG, Ravisy J, et al. Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(5): 482-90.

27. Kadakia MB, Fox CS, Scirica BM, et al. Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Heart*. 2011; 97(21): 1782-7.
28. National Institutes of Health. Guidelines on Overweight and Obesity: Electronic Textbook. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/health-pro/guidelines/current/obesity-guidelines/e_textbook/. Checked by 10.08.2016.
29. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, et al. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 98(1): 123-31.
30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 9497 (366):1640-9.
31. Grzywacz P, Mizia-Stec K, Wybraniec M, Chudek J. Adipokines and endothelial dysfunction in acute myocardial infarction and the risk of recurrent cardiovascular events. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015; 16(1): 37-44.
32. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Kozarenko AA, et al. Adipokines as the corrected risk factor of cardiovascular diseases. *Russian journal of cardiology* 2010; 6: 88-93. Russian (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А. и др. Адипокины как корректируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2010; 6: 88-93).
33. Comert N, Yücel O, Ege MR, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue predicts subclinical atherosclerosis: epicardial adipose tissue and atherosclerosis. *Angiology* 2012; 63: 586-90.
34. Yang Y, Li Z, Tao HF, Qi XY. An elevated plasma level of visfatin increases the risk of myocardial infarction. *Genet Mol Res*. 2014; 13(4): 8586-95.
35. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8: 24.
36. Khafaji HA, Bener AB, Rizk NM, Al Suwaidi J. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings. *BMC Res Notes* 2012; 29(5): 262.
37. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 1651-4.
38. Xu Y, Cheng X, Hong K, et al. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a metaanalysis. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 227-33.
39. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Elykomov VA, et al. Risk factors for restenosis after coronary stenting in patients with obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 3: 4-9. Russia (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; 3: 4-9).
40. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 211-7.
41. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Cardiology* 2013; 1: 51-5. Russia (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска коронарного атеросклероза. *Кардиология* 2013; 1: 51-5).
42. Tanindi A, Kocaman SA, Erkan AF, et al. Epicardial adipose tissue thickness is associated with myocardial infarction and impaired coronary perfusion. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 224-31.
43. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1388-95.
44. Wang T, Liu Q, Liu C, et al. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2014; 31(10): 1177-81.
45. Altun B, Colkesen Y, Gazi E, et al. Could epicardial adipose tissue thickness by echocardiography be correlated with acute coronary syndrome risk scores. *Echocardiography*. 2013 Nov; 30(10): 1130-4.
46. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2016 *European Heart Journal* 2016; 37: 2315-81.
47. Lopez-Jimenez F, Wu CO, Tian X, et al. Weight change after myocardial infarction—the enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICH) experience. *Am Heart J*. 2008; 155(3): 478-84.
48. Kang WY, Hwang SH, Hwang SH, et al. Effects of weight change on clinical outcomes in overweight and obese patients with acute myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention. *Chonnam Med J*. 2012; 48(1): 32-8.
49. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow. GEOTAR-Media. 2016. 160. Russia (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 160 с.).

РОЛЬ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кузнецова Т.Ю.¹, Чумакова Г.А.^{2,3}, Дружилов М.А.⁴, Веселовская Н.Г.^{3,5}

Исторически сложившееся представление об ожирении, верифицированном с помощью индекса массы тела, как облигатном факторе высокого кардиоваскулярного риска, в течение последних десятилетий опровергается результатами эпидемиологических и проспективных исследований. Именно висцеральное ожирение этиопатогенетически ассоциировано с процессами кардиоваскулярного ремоделирования и развитием ожирением-обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний. Методом, способным обеспечить лучшее прогнозирование кардиометаболического риска при ожирении, являются методы прямой оценки висцеральной жировой ткани, среди которых наиболее доступна диагностика эпикардиального ожирения на основании эхокардиографического определения толщины эпикардиального жира. В данной статье эхокардиографически определяемая толщина эпикардиального жира рассматривается в качестве возможного инструмента прогнозирования кардиоваскулярного риска у различных категорий пациентов с ожирением.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>

Ключевые слова: висцеральное ожирение, эпикардиальная жировая ткань, толщина эпикардиального жира, сердечно-сосудистый риск.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;
²ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ³ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁴Медико-санитарная часть Управления ФСБ России

по Республике Карелия, Петрозаводск; ⁵КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Кузнецова Т.Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, Чумакова Г.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Дружилов М.А.* — к.м.н., начальник терапевтического отделения стационара, Веселовская Н.Г. — д.м.н., с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, зав. отделением.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 drmark1982@mail.ru

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОТ — окружность талии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ЭВЖД — эктопические висцеральные жировые депо, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 13.03.2017
 Рецензия получена 15.03.2017
 Принята к публикации 22.03.2017

CLINICAL APPLICATION OF QUANTITATIVE ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF EPICARDIAL FAT TISSUE IN OBESITY

Kuznetsova T.Yu.¹, Chumakova G.A.^{2,3}, Druzhilov M.A.⁴, Veselovskaya N.G.^{3,5}

A historical meaning of obesity verified by body mass index as an obligatory factor for cardiovascular risk, is being refuted during recent decades by the results from epidemiological and prospective studies. The visceral obesity itself is etiopathogenetically associated with the processes of cardiovascular remodeling and development of obesity-related cardiovascular diseases. Of the methods to help better predict cardiometabolic risk in obesity the direct assessment of visceral fat tissue are known, of those the most available is echocardiographic measurement of epicardial fat thickness. In the article, the echocardiographically defined epicardial fat thickness is regarded as possible instrument for prediction of cardiovascular risk in a variety of obese patients.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>

Key words: visceral obesity, epicardial adipous tissue, epicardial fat thickness, cardiovascular risk.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Medical and Sanitary Institution of FSS Head in Karelia Republic, Petrozavodsk; ⁵Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

Ожирение, получившее статус неинфекционной пандемии XXI века, становится одной из главных проблем общественного здравоохранения, вносящей существенный вклад в преждевременную смертность, увеличивающей расходы на медицинскую помощь и ухудшающей качество жизни пациентов [1]. По данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, в 2012–2013 гг. распространенность ожирения в российской популяции достигает практически 30% [2], наша страна занимает четвертое место в мире по количеству тучных лиц [3].

На сегодняшний день общепризнанным является определение ожирения как хронического мультифак-

торного гетерогенного заболевания, проявляющегося избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующего при естественном течении, сопровождающегося высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными заболеваниями [4].

Вместе с тем, данное определение относится в первую очередь к патологическому ожирению или “адипозопатии”, характеризующейся не только увеличением количества и процентного содержания жировой ткани в организме, но и определенным характером ее распределения, преобладанием висцерального жира, морфологическими изменениями

висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции [5].

Результаты многочисленных исследований показали, что висцеральный жир представляет собой гормонально активную ткань, продуцирующую большое количество биологически активных веществ — адипокинов, участвующих в развитии метаболических нарушений, процессах воспаления и фиброза, тромбообразования и атерогенеза [6, 7], а выраженность ВЖТ и степень ее дисфункции являются ключевым фактором, определяющим характер фенотипа ожирения: осложненное (“метаболически нездоровое”) или неосложненное (“метаболически здоровое”) ожирение [8].

Именно висцеральное ожирение этиопатогенетически ассоциировано с процессами кардиоваскулярного ремоделирования и развитием ожирением-обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9], что определяет актуальность его диагностики при проведении стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР), а также определении объема и интенсивности профилактических мероприятий [10].

Необходимость верификации висцерального ожирения легла в основу “эволюции” подходов к оценке ожирения с позиции фактора ССР [11], начавшейся с внедрения в клиническую практику косвенных показателей выраженности ВЖТ, характеризующих распределение жировой ткани (окружность талии (ОТ) и отношение ОТ к окружности бедер) [1]. Пороговые же величины данных показателей, разработанные с учетом пола и этнической принадлежности, стали ассоциировать с наличием абдоминального или центрального ожирения, рассматриваемого в многочисленных рекомендациях экспертов как фактор высокого кардиоваскулярного риска [12].

Последующие поперечные и проспективные исследования, в том числе с использованием современных методов визуализации абдоминальной ВЖТ (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), показали, что роль косвенных показателей оценки ВЖТ может быть как переоценена, что приводит к гипердиагностике висцерального ожирения и связанного с ним высокого риска, так и ограничена вследствие повышенного содержания ВЖТ у лиц с их нормальными величинами [13, 14].

Результаты данных исследований позволили сделать вывод: висцеральное ожирение может сочетаться с любыми значениями как индекса массы тела (ИМТ), так и ОТ, отношения ОТ к окружности бедер, вследствие чего прямая оценка абдоминальной ВЖТ является лучшим инструментом диагностики висцерального ожирения и, соответственно, лучшим предиктором нарушенной кардиоваскулярной морфологии и высокого ССР [15].

Направлением других исследований стало изучение эктопических висцеральных жировых депо (ЭВЖД), представляющих собой отложения висцерального жира вокруг различных внутренних органов. Было показано, что увеличение количества висцерального жира при прогрессировании ожирения характерно не только для абдоминального жирового депо, но также и для эпикардиального, периваскулярного, ренального и других, о чем свидетельствовали высокие значения коэффициентов корреляции показателей количественной оценки различных ЭВЖД с количеством абдоминального висцерального жира. Эти факты дали основание для использования пороговых величин показателей количественной оценки ЭВЖД в качестве инструмента диагностики висцерального ожирения в целом.

Продемонстрированные в многочисленных исследованиях взаимосвязи между выраженностью ЭВЖД и различными метаболическими нарушениями, показателями нейрогуморальной активности ВЖТ, параметрами кардиоваскулярного ремоделирования, а также частотой различных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволили выдвинуть гипотезу о том, что не ожирение как таковое в целом, а аккумулированный эктопический висцеральный жир является причиной увеличения риска при висцеральном ожирении [16], и дать начало новому этапу в изучении показателей количественной оценки ЭВЖД в качестве самостоятельных факторов кардиоваскулярного риска.

Наиболее изученным на сегодняшний день ЭВЖД с точки зрения наличия ассоциации с ССЗ и осложнениями является эпикардиальное, чему способствовало в большей степени наличие возможности его ультразвуковой оценки, отличающейся простотой и скоростью выполнения, безопасностью для пациента, широкой доступностью, хорошей воспроизводимостью результатов, а также возможностью определения показателей в динамике.

В данной статье на основании имеющихся данных, в том числе результатов собственных исследований, эхокардиографически определяемая толщина эпикардиального жира (ТЭЖ) рассматривается в качестве возможного инструмента прогнозирования кардиоваскулярного риска у различных категорий пациентов с ожирением.

Эпикардиальная жировая ткань: основные характеристики и методы визуализации

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) располагается между миокардом и висцеральным перикардом, преимущественно за свободной стенкой правого желудочка, в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах, составляя около 20% общего веса желудочков сердца, имеет мезодермальное происхождение и кровоснабжается ветвями коронарных артерий [17, 18].

Характерным является отсутствие фасции, разделяющей ЭЖТ и подлежащий миокард, что определяет наличие единой системы микроциркуляции [19].

ЭЖТ является источником различных биологически активных веществ, которые могут оказывать влияние на миокард и коронарные артерии посредством паракринной и вазокринной секреции [18]. Среди них выделяют провоспалительные и атерогенные адипокины (фактор некроза опухоли- α , моноцитарный хемотаксический протеин-1, интерлейкины (1, 1 β , 6, 8), ингибитор активатора плазминогена-1, фосфолипаза-A2 второго типа, митоген-активируемая протеинкиназа, хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, фактор межклеточной адгезии, Р-селектин, Е-селектин и другие), маркеры ВЖТ (лептин, резистин, оментин, висфатин), профибротические адипокины (активин А, трансформирующий фактор роста- β 1), факторы роста и ремоделирования сердца и сосудов (ангиотензин-II, ангиотензиноген, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста нервов), факторы термогенеза (разобшающий протеин-1), а также противовоспалительные адипокины (адипонектин, адреномедуллин). При этом уровень экспрессии большей части адипокинов адипоцитами эпикардиального жира намного превышает аналогичный других висцеральных жировых депо.

Адипоциты ЭЖТ также отличаются меньшими размерами по сравнению с адипоцитами подкожно-жировой клетчатки и других висцеральных жировых депо [20], большей скоростью захвата и высвобождения свободных жирных кислот, избыточное накопление и окисление которых при различных патологических состояниях может приводить к развитию феномена “липотоксичности” [21].

К методам “золотого стандарта” визуализации ЭЖТ, позволяющим оценить как толщину в различных участках сердца, так и общий объем, относятся МСКТ и МРТ. В то же время, эти исследования характеризуются трудоемкостью выполнения, необходимостью наличия специально обученного персонала, высокой стоимостью и, в случае МСКТ, лучевой нагрузкой для пациента, что существенно ограничивает возможность их широкого применения в клинической практике для оценки выраженности эпикардиального ожирения.

В 2003г Iacobellis G, et al. впервые описали метод количественной оценки ЭЖТ с помощью трансторакальной эхокардиографии. Толщину эпикардиального жира, который визуализируется как эхонегативное пространство между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда, определяли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в В-режиме (парастернальная позиция, по длинной оси левого желудочка), в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу (месту отхо-

ждения восходящей аорты), которое использовали как анатомический ориентир [17].

Авторы метода предложили проводить оценку данного показателя в конце систолы желудочков, поскольку в диастолу компрессия ЭЖТ приводит к занижению значения ТЭЖ, а также затрудняет ее дифференцировку с перикардиальной жировой тканью, располагающейся кнаружи от париетального перикарда [19].

В последующем было продемонстрировано наличие высокой корреляционной связи эхокардиографически определяемой ТЭЖ с объемом ЭЖТ по данным МРТ (0,91, $p < 0,01$) и количеством абдоминальной ВЖТ по данным МСКТ [17, 19], а также количеством интрамиокардиального жира, измеренного с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (0,79, $p = 0,01$) [22], что дает основание считать данный показатель маркером как эпикардиального ожирения, так и висцерального ожирения в целом.

При этом следует отметить, что в многочисленных клинических исследованиях были показаны различия средних величин эхокардиографически определяемой ТЭЖ у лиц без метаболических нарушений и ССЗ в зависимости от этнической принадлежности, показателей косвенной оценки ВЖТ, а также возраста пациентов, что позволяет говорить о наличии детерминант показателя, которые необходимо учитывать при определении пороговых значений ТЭЖ в качестве критерия эпикардиального (висцерального) ожирения [10, 11].

Эпикардиальная жировая ткань: роль системных и локальных эффектов в развитии кардиометаболических нарушений

На сегодняшний день ЭЖТ отводится двойная роль в отношении ее влияния на сердечно-сосудистую систему. В нормальных, физиологических условиях она характеризуется биохимическими, механическими и терморегуляторными кардиопротективными свойствами. В то же время, при различных патологических состояниях данное ЭВЖД становится липотоксическим, протромботическим и атерогенным органом, оказывающим воздействие на миокард и коронарные артерии посредством паракринной и вазокринной секреции провоспалительных медиаторов [19].

В целом ряде исследований было показано наличие ассоциации ЭЖТ с выраженностью различных метаболических нарушений (уровнем С-реактивного белка, фибриногена, липидов плазмы крови, чувствительностью к инсулину, определяемой с помощью эугликемического гиперинсулинемического клемп-теста или косвенно с помощью HOMA-IR и QUICKI индексов, гликемическим профилем и уровнями инсулина и гликированного гемоглобина) и марке-

рами нейрогуморальной активности висцерального жира (резистин, лептин и адипонектин), что является в первую очередь отражением единых этиопатогенетических механизмов, характерных для висцерального ожирения в целом, а также, наиболее вероятно, служит доказательством наличия системных эффектов данного ЭВЖД [17, 23-26].

Однако наибольший интерес представляют исследования, посвященные изучению роли ЭЖТ в развитии различных ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), доказывающие наличие локальных вазокринных и паракринных эффектов, имеющих самостоятельное этиопатогенетическое значение вне зависимости от выраженности классических факторов ССР, в том числе абдоминального висцерального ожирения.

Было показано, что увеличение уровней провоспалительных адипокинов и цитокинов в ЭЖТ, окружающей эпикардиальные коронарные артерии, индукция миграции клеток воспаления в стенки коронарных артерий адипокинами эпикардиального жира, приводящие к активации процессов воспаления в стенке сосуда, нестабильности атеросклеротической бляшки вследствие апоптоза и неоваскуляризации, нарушению баланса между оксидом азота, эндотелином-1 и продукцией супероксида, вазоконстрикции и повреждению интимы, имеют важное значение в патогенезе коронарного атеросклероза и ИБС [18].

По данным различных исследований лица с коронарным атеросклерозом отличаются большей величиной ТЭЖ по сравнению с пациентами с неизменными коронарными артериями [27], при этом величина показателя взаимосвязана с тяжестью ИБС, определяемой по индексу Gensini [28, 29]. У асимптомных пациентов толщина и объем ЭЖТ независимо ассоциированы с кальцификацией коронарных сосудов, оцениваемой по коронарному кальциевому индексу, а также с тяжестью поражения коронарного русла по данным коронароангиографии [30-32]. На основании результатов оптической когерентной томографии коронарных артерий было продемонстрировано наличие взаимосвязи между ЭЖТ и структурой [33], а также маркерами нестабильности атеросклеротических бляшек [34].

Кроме того, в ряде работ показана взаимосвязь эпикардиального ожирения с развитием гипертрофии левого желудочка, увеличением размеров, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием левого предсердия, доклиническим снижением диастолической и систолической функции левого желудочка, возникновением и тяжестью различных наджелудочковых нарушений ритма сердца, в первую очередь, фибрилляции предсердий [26, 35-38].

Другие исследования выявили ассоциацию ЭЖТ с субклиническим атеросклеротическим поражением

сонных артерий [39, 40], маркерами сосудистого ремоделирования и параметрами артериальной жесткости [26, 41-43]. Данные факты могут объясняться как наличием системного эффекта эпикардиального висцерального жирового депо, так и локальными эффектами периваскулярной ВЖТ, ремоделирование и дисфункция которой происходят параллельно изменениям ЭЖТ [44].

Перспективным направлением изучения роли ЭЖТ в кардиоваскулярном континууме становятся исследования, рассматривающие количественные показатели выраженности эпикардиального ожирения в качестве независимого фактора риска ССО.

Так, в ходе популяционного проспективного когортного исследования The Heinz Nixdorf Recall Study (n=4093, 47% мужчин, средний возраст пациентов 59,4 лет, длительность наблюдения составила $8,0 \pm 1,5$ года) было показано, что частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий увеличивалась с ростом объема ЭЖТ по данным МСКТ, составив для величины ЭЖТ первого и четвертого квартиля распределения 0,9% и 4,7%, соответственно ($p < 0,001$), а удвоение объема ЭЖТ ассоциировалось с 1,5-кратным увеличением риска ССО независимо от традиционных факторов ССР [45]. В том же исследовании выявлена взаимосвязь ЭЖТ с динамикой кальцификации коронарных артерий на основании двукратного анализа коронарного кальциевого индекса, выполненного с пятилетним интервалом. Увеличение объема ЭЖТ на одно стандартное отклонение сопровождалось ростом показателя на 6,3% (95% ДИ 2,3-10,4%, $p = 0,0019$) [46].

Рядом авторов была показана роль количественной оценки ЭЖТ при определении краткосрочного прогноза у пациентов с ИБС. Так, ТЭЖ являлась независимым предиктором больших ССО, в том числе инфаркта миокарда, у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству [47]. Наличие пороговых значений данного параметра ассоциировалось также с риском развития рестеноза коронарных артерий после планового стентирования у пациентов со стабильной ИБС [48]. Эхокардиографически определяемая ТЭЖ сегодня также тестируется в качестве одного из предикторов субклинического коронарного атеросклероза [49].

Более того, появляются результаты исследований, посвященных решению “парадоксов ожирения” у отдельных категорий пациентов, в которых ключевое место отводится прямому определению ЭЖТ как предиктора неблагоприятных событий. В частности, эхокардиографически определяемая ТЭЖ изучалась в качестве предиктора ССО (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, мозговой инсульт) у пациентов с фибрилляцией предсердий (n=190,

67,4% мужчин, средний возраст 70 лет, длительность наблюдения составила в среднем 29 месяцев). По результатам многофакторного анализа, ТЭЖ, превышающая 6 мм (относительный риск 1,211, 95% ДИ 1,084-1,351, $p < 0,001$), была ассоциирована с развитием сердечно-сосудистого события, при этом на каждый 1 мм ТЭЖ увеличение риска составило 1,224 (95% ДИ 1,096-1,368, $p < 0,001$) [50].

**Эхокардиографически определяемая ТЭЖ
как дополнительный инструмент
при стратификации риска у пациентов с ожирением**

Оценка ССР в рамках первичной профилактики ССЗ, так и оценка риска повторных ССО у пациентов с имеющейся кардиоваскулярной патологией является определяющим фактором при решении вопроса о необходимости проведения и объеме профилактических мероприятий.

У асимптомных в отношении ССЗ лиц при наличии ожирения, верифицированного на основании ИМТ, и/или центрального (абдоминального) ожирения, верифицированного на основании пороговых значений показателя ОТ, эксперты Европейского общества кардиологов считают целесообразным проведение систематической оценки ССР, предлагая в качестве базового инструмента стратификации оценку риска по шкале SCORE [12]. В то же время и ожирение по ИМТ, и центральное ожирение в данных рекомендациях рассматриваются в качестве факторов, увеличивающих исходно определенный риск по шкале SCORE [12].

Вместе с тем, на сегодняшний день имеется достаточное количество фактов, что ожирение, диагностированное на основании ИМТ и косвенных показателей оценки ВЖТ, не всегда является облигатным фактором высокого ССР. Новые “дефиниции” ожирения в соответствии с его ролью в кардиоваскулярном континууме у каждого конкретного индивидуума (неосложненное, “метаболически здоровое”, или осложненное, “метаболически нездоровое”), доказывают несостоятельность ИМТ и ОТ как основных классифицирующих признаков.

И даже принимая во внимание возможный транзитный характер состояния “неосложненное ожирение” с учетом имеющихся результатов длительных проспективных исследований [12], вопрос стратификации риска в данный конкретный момент времени у данного конкретного пациента с ожирением имеет первостепенное значение.

Крайне важной задачей остается выделение среди всех лиц с повышенными значениями ИМТ и ОТ пациентов с “патологическим”, висцеральным ожирением для своевременного начала профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития или прогрессирование состояний и заболеваний, ассоциированных с ожирением. В соответствии

с этим, для обеспечения лучшего прогнозирования кардиометаболического риска при ожирении, с этиопатогенетической точки зрения является использование прямых методов оценки ВЖТ.

В настоящее время наиболее доступным способом верификации висцерального ожирения является диагностика эпикардимального ожирения на основании эхокардиографической оценки ТЭЖ согласно вышеописанной методике. Для установления значений пороговой величины данного показателя с учетом наличия ассоциации с различными факторами (детерминантами) (возраст, ИМТ, этническая принадлежность и другие) необходимы дополнительные исследования, возможно, в рамках соответствующего регистра. Вместе с тем, на основании уже имеющихся результатов исследований можно предложить в качестве критерия эпикардимального (висцерального) ожирения следующие значения ТЭЖ: ≥ 5 мм для лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм для лиц от 45 до 55 лет, ≥ 7 мм для лиц старше 55 лет.

При выявлении у пациента данного показателя, превышающего пороговую величину для соответствующего возрастного диапазона, можно говорить об эпикардимальном и висцеральном ожирении, или, с учетом оценки различных метаболических нарушений, о “синдроме висцерального ожирения”.

В свою очередь, наличие висцерального ожирения или синдрома висцерального ожирения уже само по себе может свидетельствовать о более высоких кардиоваскулярном и кардиометаболическом рисках по сравнению с исходно определенными по шкалам-рискометрам и являться основанием для проведения профилактических мероприятий, направленных, в первую очередь, на снижение выраженности ВЖТ.

Вместе с тем, нам представляется целесообразным у пациентов, асимптомных в отношении ССЗ и с исходно невысоким риском по шкале SCORE, для объективизации высокого ССР сделать шаг в сторону скрининга органических поражений, в частности, субклинического каротидного или коронарного атеросклероза, а также аномально высокой артериальной жесткости. Наличие данных органических поражений будет соответствовать второй стадии синдрома висцерального ожирения и служить основанием для инициации профилактических мероприятий, направленных на возникновение клинически значимых ССЗ и их осложнений.

Будущие проспективные исследования, посвященные анализу ассоциации показателей прямой оценки ЭЖТ с ССЗ и ССО, вероятно, повысят их роль в системе риск-стратификации до независимых факторов высокого риска. До этого момента эхокардиографическая оценка ТЭЖ может стать потенциально простым и воспроизводимым методом прогнозирования наличия маркеров субклинической стадии ССЗ, что будет полезным при стратификации риска

дополнительно к его определению с помощью шкал-рискометров.

Эхокардиографическое определение ТЭЖ несомненно имеет важное значение и в рамках вторичной профилактики у пациентов с ожирением. В частности, с целью формирования группы высокого риска осложнений перед проведением плановой реваскуляризации миокарда, выявления более высокого риска ССО у пациентов, переносящих острый коронарный синдром, для оптимизации проводимых профилактических мероприятий. У пациентов с фибрилляцией предсердий оценка ЭЖТ как этиопатогенетического фактора развития структурно-функционального ремоделирования предсердий будет полезна для

решения вопроса об объеме “up-stream” терапии заболевания.

В заключение следует отметить, что более широкое внедрение в клиническую практику прямых методов оценки ВЖТ, в том числе эхокардиографического определения ТЭЖ, позволит оптимизировать риск-стратификацию у пациентов с ожирением, что, возможно, будет способствовать значительному снижению числа случаев так называемых “парадоксов ожирения”, все чаще описываемых в результатах клинических исследований [12], а также окончательно сформировать парадигму “висцерального ожирения”, определяющую принципы ведения пациентов с патологическим ожирением.

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.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
- Marie N, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014; 384: 766-81.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol* 2016; 4: 7-13. Russian (Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал 2016; 4: 7-13).
- Hajer G, Haeften T, Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal* 2008; 29: 2959-71.
- Limand S, Meigs J. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2014; 34(9): 1820-26.
- Nakamura K, Fuster J, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology* 2014; 63(4): 250-9.
- Samocha-Bonet D, Dixit V, Kahn C, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev* 2014; 15: 697-708.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014; 56(4): 369-81.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russ J Cardiol* 2016; 4: 89-96. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2016; 4: 89-96).
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova Tyu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4(120): 111-7. Russian (Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал 2015; 4(120): 111-7).
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315-81.
- Liu J, Fox C, Hickson D, et al. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2715-22.
- Lee J, Pedley A, Hoffmann U, et al. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(14): 1509-21.
- Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* 2012; 126: 1301-13.
- Morelli M, Gaggini M, Daniele G, et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemostasis* 2013; 110: 651-60.
- Iacobellis G, Willens H. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 23: 1311-9.
- Salazar J, Luzardo E, Mejías J, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiology Research and Practice* 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1291537>.
- Iacobellis G, Bianco A. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2011; 22(11): 450-7.
- Bambace C, Telesca M, Zoico E, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20(5): 153-6.
- Iozzo P. Metabolic toxicity of the heart: insights from molecular imaging. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 147-56.
- Malavazos A, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1831-5.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, et al. A noninvasive marker or insulin resistance in patients with obesity. *Russian Journal of Cardiology* 2013; 6: 28-32. Russian (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).
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as a possible marker of metabolic syndrome. *Cardiosomatika* 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).
- Malavazos A, Ermetici F, Cereda E, et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 523-30.
- Druzhilov MA, Kuznetsova Tyu. Epicardial fat thickness as a tool for predicting complicated obesity. *Journal of Biomedical Technologies* 2015; 2: 49-58. <http://dx.doi.org/10.15393/j6.art.2015.3261>.
- Ahn S, Lim H, Joe D, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94(3): 7.
- Eroglu S, Sade L, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 211-7.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Ott AV, et al. Epicardial obesity and a range of metabolic risk factors relation with the prevalence index of coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(2): 35-40. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В. и др. Взаимосвязь эпикардального ожирения и ряда метаболических факторов риска с индексом распространенности коронарного атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(2): 35-40).
- De Vos A, Prokop M, Roos C, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J* 2008; 29: 777-83.
- Gorter P, De Vos A, van der Graaf Y, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 102: 380-5.
- Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circulation* 2009; 73: 1927-33.
- Alexopoulos N, McLean D, Janik M, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210: 150-4.
- Ito T, Nasu K, Terashima M, et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13(5): 408-15.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Heart morphology, structure, and function in obesity. *Russ J Cardiol* 2012; 4(96): 93-9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96): 93-9).
- Al Chekake M, Welles C, Metoyer R, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 784-8.

37. Fox C, Gona P. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 1586-91.
38. Shin S, Yong H, Lim H, et al. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 647-55.
39. 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 (Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Кузнецова Т. Ю. Толщина эпикардального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал* 2014; 3(107): 76-81).
40. 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.
41. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia* 2016; 2(56): 52-6. Russian (Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология* 2016; 2(56): 52-6).
42. 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.
43. Soliman E, Ding J, Hsu F, et al. Association between carotid intima-media thickness and pericardial fat in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 58-65.
44. Druzhilov MA, Beteleva YuE, Kuznetsova TYu, et al. The "extra-media" thickness of carotid arteries as a novel marker of perivascular visceral adipous tissue: accent on the relation with vascular remodeling parameters. *Russ J Cardiol* 2016; 4(132): 25-9. Russian (Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Кузнецова Т. Ю. и др. Толщина "экстра-медиа" сонных артерий как новый маркер периваскулярной висцеральной жировой ткани: акцент на ассоциацию с параметрами сосудистого ремоделирования. *Российский кардиологический журнал* 2016; 4(132): 25-9).
45. 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.
46. Mahabadi A, Lehmann N, Kalsch H, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue With Progression of Coronary Artery Calcification Is More Pronounced in the Early Phase of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2014; 7: 909-16.
47. Park E, Choi J, Shin I. Echocardiographic Epicardial Fat Thickness on Short Term Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Cardiovasc Ultrasound* 2008; 16(2): 42-7.
48. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Elykomov VA, et al. Restenosis risk factors after coronary artery stenting in obese patients. *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).
49. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Risk assessment model for coronary atherosclerosis in patients with visceral obesity. *Russ J Cardiol* 2015; 4: 49-54. Russian (Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Шенкова Н. Н. и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4: 49-54).
50. Chun-Yuan Chu C, Lee W, Hsu P, et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine* 2016; 95(11): e2874.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРОВОТОКА В ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ НА ПРЕОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

Буренчев Д. В.^{1,2}, Копылов Ф. Ю.^{1,3}, Быкова А. А.³, Гамилов Т. М.¹, Гогниева Д. Г.³, Симаков С. С.¹, Василевский Ю. В.¹

Цель. Гемодинамические изменения в головном мозге, которые возникают во время проведения вмешательств на каротидных артериях (каротидная эндартерэктомия или стентирование), могут быть причиной периперационных инсультов. Оценка гемодинамических изменений является актуальной проблемой. Целью настоящей работы стала разработка методики оценки церебральной гемодинамики в предоперационном и постоперационном периоде каротидной эндартерэктомии.

Материал и методы. Авторами предложен принцип построения математической модели для предоперационного анализа изменения гемодинамики в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий после каротидной эндартерэктомии. Разработка математической модели основывалась на данных пред- и постоперационных данных УЗДГ и КТ-ангиографии.

Результаты. Полученные результаты показали хорошие результаты прогноза изменения церебральной гемодинамики при использовании разработанной математической модели.

Заключение. Результаты исследования позволяют проводить оценку церебральной гемодинамики, не прибегая к дополнительным исследованиям пациентов. Модель учитывает и воспроизводит фактическую анатомию и количественные показатели гемодинамики по данным КТ-ангиографии и дуплексного исследования сосудов шеи.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 88–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-88-92>

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, каротидный атеросклероз, инсульт, церебральная гемодинамика, математическая модель.

¹ФГБУН Институт вычислительной математики Российской академии наук, Москва; ²ГБУЗ НПЦ Медицинской радиологии ДЗ г. Москвы, Москва; ³ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Буренчев Д. В.* — д.м.н., г.н.с., Копылов Ф. Ю. — д.ф.-м.н., профессор, профессор, директор института персонализированной медицины, Быкова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, Гамилов Т. М. — м.н.с., Гогниева Д. Г. — аспирант, Симаков С. С. — к.ф.-м.н., доцент, с.н.с., Василевский Ю. В. — д.ф.-м.н., чл.-корр. РАН, заместитель директора по науке.

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

БЦА — брахиоцефальные артерии, КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, УЗДГ — ультразвуковая дуплексная ангиография.

Рукопись получена 22.02.2017
 Рецензия получена 23.03.2017
 Принята к публикации 30.03.2017

MATHEMATICAL MODELLING OF CIRCULATION IN EXTRACRANIAL BRACHIOCEPHALIC ARTERIES AT PRE-OPERATION STAGE IN CAROTID ENDARTERECTOMY

Burenchev D. V.^{1,2}, Kopylov F. Yu.^{1,3}, Bykova A. A.³, Gamilov T. M.¹, Gognieva D. G.³, Simakov S. S.¹, Vasilevsky Yu. V.¹

Aim. Hemodynamic shifts in the brain, developing due to carotid surgery (carotid endarterectomy or stenting) might be the cause of perioperation strokes. Assessment for hemodynamic shifts is important. The aim of current study was to develop methodics of cerebral hemodynamics assessment at pre-operation and post-operation periods of carotid endarterectomy.

Material and methods. The authors propose a mathematical model for pre-operation analysis of hemodynamics changes in extracranial regions of brachiocephalic arteries after carotid endarterectomy. The development of mathematical model was based upon the data from pre- and postsurgery duplex scan and CT-angiography.

Results. The results showed good prediction capacity for the shifts in cerebral hemodynamics, using the developed mathematical model.

Conclusion. Study results make it to assess cerebral hemodynamics without supplementary investigations. The model includes and represents real anatomy and

quantitative hemodynamics parameters by the CT-angiography and duplex scan of the vessels.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 88–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-88-92>

Key words: carotid endarterectomy, carotid atherosclerosis, stroke, cerebral hemodynamics, mathematical model.

¹Institute of Numerical Mathematics of Russian Academy of Sciences, Moscow; ²SPC of Medical Radiology, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Атеросклероз сонных артерий является одной из наиболее частых причин развития ишемических инсультов и выступает этиологическим фактором в 20–30% случаев [1]. Учитывая достаточно высокий периперационный риск (смерть, острые нарушения мозгового кровотока (ОНМК)), каротидная реваскуляризация (эндартерэктомия и стентирование) пока-

зана только пациентом с тяжелым атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (стеноз более 70% при ультразвуковом исследовании или более 50% при ангиографии) [1, 2]. Несмотря на тщательный отбор пациентов, частота ОНМК при каротидной реваскуляризации составляет от 1,5 до 9,0% [1, 3]. Причиной ОНМК могут быть как фрагмента-

ция атеросклеротической бляшки и развитие эмболизации интракраниальных артерий при стентировании [3], так и кратковременная церебральная гипоперфузия [4] (вероятно, наиболее опасная при истощении механизмов авторегуляции церебрального кровотока и незамкнутом Виллизиевом круге). Редким осложнением каротидной реваскуляризации является феномен церебральной гиперперфузии, возникающий у 1,9% пациентов после каротидной эндактерэктомии и у 1,1% — после стентирования, который в свою очередь может приводить к внутримозговым кровоизлияниям (0,37% и 0,74%, соответственно) [5].

Прогнозирование подобных осложнений возможно посредством оценки церебральной гемодинамики. В настоящее время существует несколько методов определения церебральной вазореактивности: транскраниальная ультразвуковая доплерография (УЗДГ) с оценкой скорости кровотока в средней мозговой артерии в покое и при задержке дыхания/болюсном введении ацетазоламида, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография головного мозга с оценкой перфузии, позитронно-эмиссионная томография с мечеными $C15O$, $15O_2$, $H215O$, однофотонная эмиссионная томография с меченым ^{123}I N-isopropyl-p-iodoamphetamine [6]. Все вышеперечисленные исследования дорогостоящи и доступны лишь в высокоспециализированных центрах.

В связи с этим, не прекращаются поиски малоинвазивных методов оценки церебральной гемодинамики. В большинстве случаев такие методы требуют дополнительных исследований в предоперационном периоде, при этом они, как правило, позволяют выполнить лишь косвенные оценки изучаемых рисков. В таких методах рассматриваются упрощенные модели односторонних и локальных стенозов сонных артерий [7, 8].

В настоящее время интенсивно развиваются математические методы моделирования кровотока [9]. Одним из наиболее эффективных методов, позволяющих охватить сосудистые бассейны с количеством сосудов порядка десяти и более, является одномерный подход [10]. Разработаны и апробированы методики как для моделирования глобального замкнутого кровотока во всем организме [10, 11], так и в региональных областях [12]. Рядом научных групп этот подход использовался и для моделирования церебрального кровотока [12–14]. Несмотря на достигнутую в некоторых работах высокую степень анатомической детализации [14], основная трудность использования данного подхода для анализа кровотока конкретного пациента состоит в необходимости автоматической индивидуальной настройки анатомических и функциональных параметров модели. Частичное решение данного вопроса стало возможным благодаря ряду исследований [15], в которых разработаны

методы анализа медицинских изображений, позволяющие получать одномерные сетевые структуры с осредненными (в случае кривизны и переменного диаметра) свойствами непосредственно на основе данных КТ. В работе Gamilov T, et al. (2016) [13] приводится пример использования этих методов для моделирования кровотока в сонных артериях до и после стентирования у конкретного пациента. Функциональные параметры модели подбирались на основе данных литературы и затем уточнялись путем согласования значений систолической скорости кровотока в контрольных областях сосудистой сети, измеренных с помощью ультразвукового исследования до проведения стентирования и рассчитанных с помощью компьютерного моделирования.

Целью нашего исследования является разработка математической модели церебрального кровотока, основанной на данных стандартных клинических исследований, доступных в большинстве профильных медицинских организаций, позволяющей с удовлетворительной точностью на предоперационном этапе индивидуально проанализировать изменение церебральной гемодинамики после проведения каротидной эндактерэктомии у группы пациентов.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с тяжелым атеросклерозом (более 70%) каротидных артерий, госпитализированные в отделение сосудистой хирургии УКБ № 1 ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с октября 2015 по март 2016гг для проведения плановой каротидной эндактерэктомии. Случайным образом было отобрано 5 историй болезни. Характеристика пациентов приведена в таблице 1. У пациента № 1 в анамнезе ОНМК, у пациента № 4 наблюдалась патологическая извитость каротидных артерий. Всем пациентам до и после оперативного лечения выполнялись УЗДГ брахиоцефальных артерий (БЦА) и КТ БЦА с контрастированием. КТ выполнялось на 320-спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion ONE. Длина стеноза была указана у пациента № 2, у остальных пациентов это значение было определено при компьютерной обработке данных КТ.

Математическая модель церебрального кровотока, использованная в данной работе, основана на уравнениях движения вязкой несжимаемой жидкости по сети эластичных трубок [10]. Основными расчетными параметрами модели течения в каждом из сосудов являются поперечное сечение и осредненная по поперечному сечению линейная скорость кровотока, которые рассчитываются вдоль длины сосуда с помощью законов сохранения массы и импульса. Объединение трубок в сеть производится за счет требования выполнения условий сохранения массы и непрерывности интеграла Бернулли. На входе в сеть задается типичная

Таблица 1

Характеристики пациентов по данным историй болезни

Пациент	Пол	Возраст	Локализация	Систолическая скорость, см/с	Стеноз, %	Длина стеноза, см
1	Ж	82	пОСА-пВСА	152	80	4
2	М	75	лОСА-лВСА	159	72	4
3	Ж	63	лВСА	156	75	2
4	Ж	77	пОСА-пВСА	155	75	3
5	М	61	лОСА-лВСА	302	92	4

Сокращения: лВСА — левая внутренняя сонная артерия, лОСА — левая общая сонная артерия, пВСА — правая внутренняя сонная артерия, пОСА — правая общая сонная артерия.

Таблица 2

**Систолическая скорость кровотока,
измеренная до и после операции в сосудах
без стеноза для указанного количества пациентов**

Сосуд	Минимум, см/с	Максимум, см/с	Среднее, см/с	Количество пациентов
пОСА	45	59	51,4	5
	44	56	50,6	5
лОСА	47	60	53,4	5
	50	54	53	5
пВСА	54	67	60,3	4
	52	69	59,8	5
лВСА	59	62	60,5	2
	62	56	58,6	5
пНСА	45	50	47,3	3
	45	48	46,7	4
лНСА	42	78	54	4
	45	74	53,4	5
пПА	34	37	35,7	3
	30	35	32,7	4
лПА	19	40	32,7	3
	17	43	33,5	4
пПКА	67	95	74	3
	65	90	75,6	5
лПКА	44	90	68	3
	35	88	71,2	5

Сокращения: лВСА — левая внутренняя сонная артерия, лНСА — левая наружная сонная артерия, лОСА — левая общая сонная артерия, лПА — левая позвоночная артерия, лПКА — левая подключичная артерия, пВСА — правая внутренняя сонная артерия, пНСА — правая наружная сонная артерия, пОСА — правая общая сонная артерия, пПА — правая позвоночная артерия, пПКА — правая подключичная артерия.

временная кривая сердечного выброса [13]. На выходе из сети задаются условия согласованности с параметрами венозного бассейна: сохранение массы и артериовенозный градиент давления [13]. Подробное описание математической постановки задачи может быть найдено в работах Холодов А. С. (2001) и Gamilov T, et al. (2016) [10, 13].

Для построения математической модели мы использовали данные об анатомии артериальной каротидной системы, включая интракраниальное артериальное русло по данным КТ БЦА с контрасти-

рованием. Данные о количественных гемодинамических характеристиках до операции были получены при УЗДГ БЦА (табл. 1, 2). Оба эти исследования выступают традиционными на предоперационном этапе обследования пациентов и не требуют проведения дополнительных диагностических тестов. После выполнения эндалтерэктомии сонных артерий пациентам повторяли УЗДГ БЦА, результаты которой (табл. 2) мы использовали для контрольного сравнения прогностической оценки гемодинамики, полученной методами математического моделирования, с фактической.

Значения амплитуды для временной кривой сердечного выброса, гидродинамических сопротивлений и показатели эластичности сосудов подбирались так, чтобы скорости кровотока по данным до операции, рассчитываемые с помощью математического моделирования, соответствовали фактическим измеренным (табл. 2). Для моделирования стеноза по аналогии с Gamilov T, et al. (2016) [13] в одномерной структуре сосудистой стенки был выделен участок соответствующей длины с уменьшенным просветом (табл. 1). Для этого из одномерной сетевой структуры артерий устранялся участок сосуда, соответствующий стенозу и заменялся на сосуд с нормальным средним просветом, равным среднему просвету соседних с ним сосудов.

Влияние патологической извитости артерий на гемодинамические характеристики при моделировании не учитывалась. Однако, учитывалась полная длина сосудов, которая вычислялась с помощью используемых алгоритмов сегментации данных КТ.

Результаты

Для построения одномерных сетевых структур артериальной системы использовались данные КТ БЦА с контрастированием. На рисунке 1 приведены результаты реконструкции, полученные на основе ранее предложенного алгоритма автоматической сегментации данных КТ [15]. При калибровке моделей кровотока значения параметров подбирались так, чтобы отклонение рассчитанных значений систолической скорости от измеренных не превышало 5-6 см/с. Данное значение было выбрано исходя

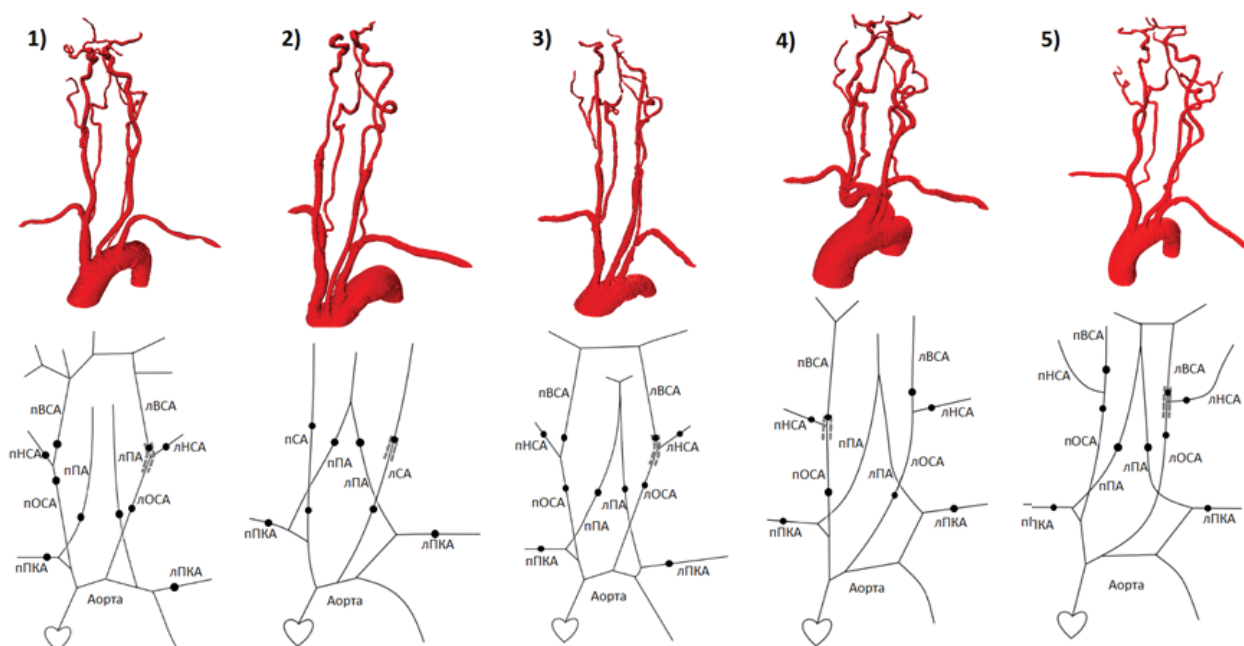


Рис. 1. Реконструкция брахиоцефальной артериальной системы по данным КТ. Точки — области измерений скоростей; пунктир — стенозы.

Сокращения: лВСА — левая внутренняя сонная артерия, лНСА — левая наружная сонная артерия, лОСА — левая общая сонная артерия, лПА — левая позвоночная артерия, лПКА — левая подключичная артерия, пВСА — правая внутренняя сонная артерия, пНСА — правая наружная сонная артерия, пОСА — правая общая сонная артерия, пПА — правая позвоночная артерия, пПКА — правая подключичная артерия.

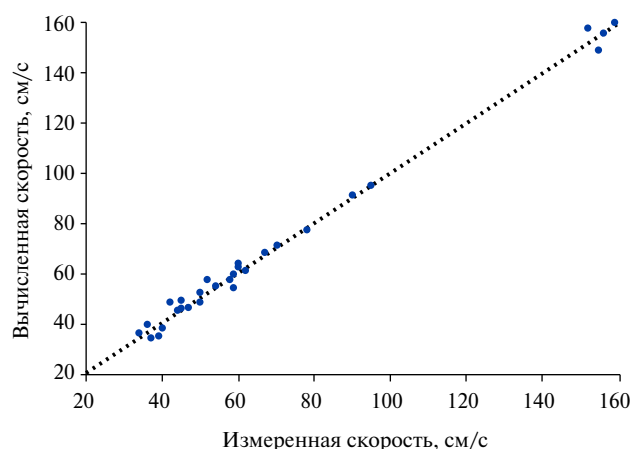


Рис. 2. Сопоставление измеренных и рассчитанных систолических скоростей кровотока до операции.

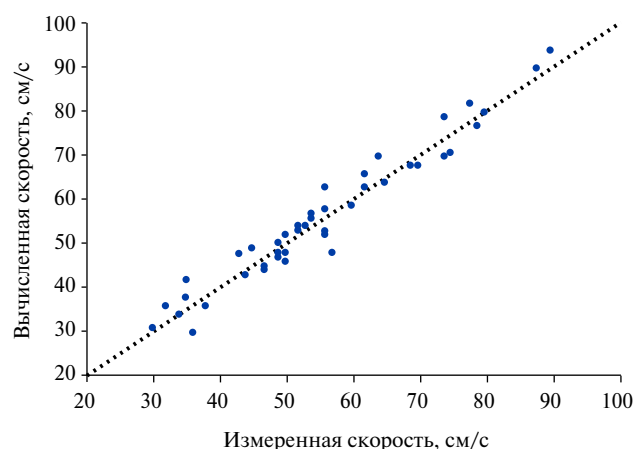


Рис. 3. Сопоставление измеренных и рассчитанных систолических скоростей кровотока после операции.

из анализа измерений кровотока до и после операции в областях, расположенных вдали от стеноза.

На рисунке 2 представлено сопоставление рассчитанной систолической скорости кровотока с измеренной до операции. Для общей наглядности на графике отсутствует точка, соответствующая скорости кровотока в области стеноза пациента № 5 (измеренное значение 302 см/с, рассчитанное — 295 см/с). Среднее абсолютное отклонение во всем диапазоне составило 2.2 см/с, максимальное — 6 см/с. Среднее относительное отклонение составило 4%, максимальное — 16%.

На рисунке 3 представлено сопоставление рассчитанной систолической скорости кровотока с измеренной после операции. Среднее абсолютное отклонение составило 3 см/с, максимальное — 9 см/с. Среднее относительное отклонение составило 6%, максимальное — 20%.

Заключение

Разработанная математическая модель изменения гемодинамики брахиоцефальной системы продемонстрировала хорошую сопоставимость с фактическими результатами, полученными после каротидной

эндартерэктомии. Важными характеристиками нашей модели являются ее базирование на прямых методах оценки анатомии и количественных показателей кровотока, с одной стороны, и отсутствие необходимости проведения дополнительных диагностических манипуляций пациентам, с другой. Естественным ограничением результатов данного исследования выступает небольшое количество наблюдений, включенных в работу. Исследование на большем объеме пациентов позволит дать более объективную информацию и скорректировать предложенные математические алгоритмы. Вместе с тем, полученные пред-варительные данные позволяют оптимистично

оценивать перспективы предлагаемого метода. Операторская простота при этом предполагает возможность его проверки на достаточно большом объеме данных.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-31-00024. Авторы выражают благодарность сотрудникам Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, особенно Н. Гагариной, Е. Фоминых и А. Дзюндзе, за предоставление данных, а также Р.А. Прямоносому за помощь в обработке данных КТ и построении на их основе одномерных структур для фрагментов церебральных сетей.

Литература

1. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/CAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke* 2011; 42: 420-63.
2. Gaudry M, Bartoli J-M, Bal L, et al. Anatomical and technical factors influence the rate of in-stent restenosis following carotid artery stenting for the treatment of post-carotid endarterectomy stenosis. *PLOS ONE* 2016; 9: 1-15.
3. Akgul E. A new concept for carotid artery stenting: coating the atherosclerotic plaque by covered stent before bare stent implantation. *Case reports in neurological medicine* 2016; 1: 21-5.
4. Li J, Shalabi A, Ji F, Meng L. Monitoring cerebral ischemia during carotid endarterectomy and stenting. *J. Biomed. Res.* 2016; 31: 121-7.
5. Liu J, Lieb M, Shah U, Hines GL. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid intervention: a review. *Cardiol Rev.* 2012; 20, 2: 84-9.
6. Matsumoto N, Enatsu R, Matsui Y, et al. Perioperative Evaluation of Cerebral Blood Flow Using ¹²³I-labeled N-isopropyl-p-iodoamphetamine Single-Photon Emission Computed Tomography without Blood Sampling in Patients Who Underwent Carotid Artery Stenting. *Chinese Medical J.* 2016; 129: 1616-8.
7. Popova LA. The optimization of diagnostic algorithms and surgery of carotid stenosis. PhD thesis. Moscow. 2001. 147 p. Russian (Попова Л. А. Оптимизация алгоритмов диагностики и тактики хирургического лечения больных со стенозами сонных артерий. Дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Москва: 2011. 147 с).
8. Sharova IM. The complex instrumental estimation of cerebrovascular reactivity carotid atherosclerosis and the math modeling of haemodynamic affectivity of cerebral revascularization. PhD thesis. Moscow. 2007. 161 p. Russian (Шарова И. М. Комплексная инструментальная оценка церебрососудистой реактивности у больных с каротидным и коронарным атеросклерозом и математическое моделирование гемодинамической эффективности реваскуляризации головного мозга. Дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Москва: 2007. 161 с).
9. Bessonov N, Sequeira A, Simakov S, et al. Methods of blood flow modelling. *Mathematical modelling of natural phenomena*, 2016, 11(1), 1-25.
10. Kholodov AS. Some dynamical models of external breathing and blood circulation regarding to their interaction and substances transfer. *Computational Models and Medical Progress*, 2001: 127-63. Russian (Холодов А. С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ. Сб. Компьютерные модели и прогресс медицины, под ред. О. М. Белоцерковский, А. С. Холодов, М.: Наука, 2001, 127-63).
11. Müller LO, Toro E. A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 2014, 30(7), 681-725.
12. Alastruey J, Moore SM, Parker KH, et al. Reduced modelling of blood flow in the cerebral circulation: Coupling 1-D, 0-D and cerebral auto-regulation models. *International journal for numerical methods in fluids*, 2008; 56(8): 1061-7.
13. Gamilov T, Pryamonosov R, Simakov S. Modeling of patient-specific cases of atherosclerosis in carotid arteries. *Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, ECCOMAS 2016*; 2: 81-9, ISBN 978-618-82844-01.
14. Blanco PJ, Watanabe SM, Passos MARF, et al. An anatomically detailed arterial network model for one-dimensional computational hemodynamics. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 2015; 62(2): 736-53.
15. Danilov A, Ivanov Y, Pryamonosov R, Vassilevski Y. Methods of graph network reconstruction in personalized medicine. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 2016; 32(8), doi: 10.1002/cnm.2754.

ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПОСЛЕ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПРИЕМА ТРИМЕТАЗИДИНА МВ

Большедворская О. А.¹, Протасов К. В.², Батунова Е. В.², Дворниченко В. В.^{1,2}, Баторова Е. Р.¹, Казанкова Е. Г.¹

Цель. Изучить влияние триметазида МВ на динамику биомаркеров некроза миокарда и сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся внесердечным торакальным хирургическим операциям.

Материал и методы. В исследование включено 72 мужчины в среднем возрасте 61,0 (57-66) год. Пациенты рандомизированы в группу вмешательства (n=35), в которой перед операцией назначался триметазидин МВ (Предуктал МВ®) в дозе 35 мг 2 раза в день сроком на две недели, и контрольную группу (n=37). В исследуемых группах оценивали и сравнивали периоперационную динамику тропонина I, белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), определяемых в крови накануне, через 24 и 48 ч после операции.

Результаты. Исходный уровень всех биомаркеров в группах не различался. После вмешательства в обеих выборках отмечен прирост тропонина I в пределах нормальных значений. Уровень тропонина I >0,1 нг/мл отмечен у двоих пациентов контрольной группы. Средний уровень БСЖК увеличился после операции в обеих группах. Через 48 ч в группе триметазида МВ, по сравнению с контролем, были ниже (p<0,05) медиана БСЖК (1,0 и 1,9 нг/мл, соответственно) и доля пациентов с БСЖК >5,0 нг/мл (2,9% и 18,9%). Медианы NT-proBNP через 24 ч (184,0 и 293,3 пг/мл) и 48 ч после вмешательства (160,6 и 334,0 пг/мл) также были ниже в группе триметазида МВ. У пациентов группы триметазида МВ через 48 ч после операции NT-proBNP реже достигал уровня 300 пг/мл и выше (в 20,0% и 51,4%). Аналогичный результат был получен в подгруппах пациентов с исходно нормальным уровнем NT-proBNP до операции. В данных подгруппах различалась также степень прироста NT-proBNP через 24 ч после операции (на 160,3 и 242,2 пг/мл).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о кардиопротективном эффекте триметазида МВ у больных ИБС в условиях периоперационного миокардиального стресса, вызванного полостной внесердечной операцией.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 93–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-93-98>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, триметазидин МВ, тропонин, белок, связывающий жирные кислоты, мозговой натрийуретический пептид, торакальная операция.

¹ГБУЗ Областной онкологический диспансер, Иркутск; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск, Россия.

Большедворская О. А. — врач-терапевт торакального хирургического отделения, Протасов К. В.* — заместитель директора по научной работе, зав. кафедрой терапии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Батунова Е. В. — м.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, Дворниченко В. В. — главный врач, зав. кафедрой онкологии, Баторова Е. Р. — врач клинической лабораторной диагностики, Казанкова Е. Г. — врач клинической лабораторной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): k.v.protasov@gmail.com

БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 22.02.2017

Рецензия получена 23.03.2017

Принята к публикации 30.03.2017

MYOCARDIAL DAMAGE BIOMARKERS DYNAMICS AFTER EXTRACARDIAC SURGERY IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS TAKING TRIMETAZIDINE MR

Bolshedvorskaya O. A.¹, Protasov K. V.², Batunova E. V.², Dvornichenko V. V.^{1,2}, Batorova E. R.¹, Kazankova E. G.¹

Aim. To investigate on the influence of trimetazidine MR on biomarker dynamics of myocardial necrosis and heart failure in early post-surgery period in coronary heart disease (CHD) patients, undergoing extracardiac thoracic surgery.

Material and methods. Totally, 72 men included, mean age 61,0 (57-66) y.o. Patients were randomized to the intervention group (n=35), receiving trimetazidine MR (Preductal MR®) 35 mg b.i.d., prescribed before operation for 2 weeks, and controls (n=37). In the studied groups, we assessed and compared perioperational troponin I dynamics, fatty acid binding protein (FABP) dynamics, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), measured the day before, and in 24 and 48 after surgery.

Results. Baseline level for all biomarkers did not differ in groups. After the intervention, in both groups there was increase of troponin I, but not outside reference range. Troponin I >0,1 ng/mL was found in 2 patients from control group. Mean level of FABP increased after the operation in both groups. In 48 hours, in trimetazidine MR group, comparing to controls, the following were lower (p<0,05): median FABP (1,0 and 1,9 ng/mL, resp.) and part of patients with FABP >5,0 ng/mL (2,9% and 18,9%), medians of NT-proBNP, in 24 hours (184,0 and 293,3 pg/mL) and 48 hours (160,6 and 334,0 pg/mL) after surgery were also lower in trimetazidine

MR group. In this group, in 48 hours after surgery NT-proBNP rarer reached the level of 300 pg/mL and higher (in 20,0% and 51,4%). The analogous result was found in subgroups of patients with baseline normal NT-proBNP. In these subgroups, the grade of NT-proBNP increase in 24 hours after surgery differed as well (by 160,3 and 242,2 pg/mL).

Conclusion. The achieved results witness on the cardioprotective effect of trimetazidine MR in CHD patients under circumstances of perioperational myocardial stress, caused by an open extracardiac operation.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 93–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-93-98>

Key words: coronary heart disease, trimetazidine MR, troponin, fatty acids binding protein, brain natriuretic peptide, thoracic surgery.

¹Regional Oncological Dispensary, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health, Irkutsk, Russia.

Сердечно-сосудистые события осложняют 0,2–6,2% всех внесердечных хирургических операций [1, 2]. Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) во время или после оперативного вмешательства в 25–30 раз выше, чем в популяции в целом. Таким образом, в современной медицине существует необходимость снижения периоперационной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Особенно это касается экстракардиальных (или внесердечных) операций, поскольку опыт профилактики и лечения периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных (в отличие от кардиохирургических пациентов) ограничен.

Среди медикаментозных методов профилактики сердечно-сосудистых осложнений внесердечных операций больше всего изучены бета-адреноблокаторы и статины. Перспективным направлением в данной области может явиться оптимизация метаболизма миокарда под влиянием миокардиального цитопротектора триметазидина. Доказано, что дополнительное назначение триметазидина пациентам, которым проводится реваскуляризация миокарда, способно уменьшить повреждение миокарда во время процедуры и улучшить функцию сердца [3–5].

Кардиопротективный эффект триметазидина на фоне крупных полостных операций ранее не изучался. Это определило цель данной работы: изучить влияние триметазидина МВ на динамику биомаркеров некроза миокарда и сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся внесердечным торакальным хирургическим операциям.

Материал и методы

В исследование включались больные стабильной ИБС, которым планировалось хирургическое вмешательство по поводу рака легкого. Пациенты были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Критерии включения: мужчины в возрасте от 50 до 75 лет с раком легкого, планируемое оперативное вмешательство, наличие стабильной ИБС в виде стенокардии напряжения I или II функционального класса (ФК) и/или постинфарктного кардиосклероза, подписанное информированное согласие на операцию и на участие в исследовании. Критерии невключения: нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда на момент рандомизации и в предшествующие шесть месяцев, наличие третьей степени артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV ФК или декомпенсация ХСН на момент рандомизации, сахарный диабет, операция по экстренным показаниям, прием

триметазидина и других метаболических цитопротекторов в предшествующие шесть месяцев.

Восемьдесят пациентов, соответствующие критериям включения, были рандомизированы методом конвертов на две группы по 40 человек в каждой — группу приема триметазидина МВ и контрольную. Всем пациентам из группы вмешательства назначался триметазидин МВ (Предуктал МВ®, АО “Сервье”) в дозе 35 мг 2 раза в день сроком на две недели. Прием последней дозы осуществлялся вечером накануне операции. Пациенты обеих групп в полном объеме перед операцией получали терапию ИБС и, при необходимости, артериальной гипертензии и ХСН. Плановое хирургическое вмешательство в намеченные сроки было проведено 72 пациентам. Восемь пациентов выбыли из исследования вследствие отмены у них операции. Таким образом, в последующий анализ были включены 35 мужчин из группы триметазидина МВ и 37 — из контрольной группы. Средний возраст составил 61 (57–66) лет.

Диагноз стабильной ИБС верифицировали по стандартной методике. Всем пациентам производилась запись электрокардиограммы (ЭКГ) покоя не менее чем за сутки до и на первые, вторые и третьи сутки после операции, эхокардиография в предоперационном периоде. Рассчитывали риск сердечно-сосудистых осложнений внесердечных операций по скорректированному индексу сердечного риска [6]. Учитывали данные антропометрии, фракцию выброса левого желудочка, исходный уровень гемоглобина крови, объем и длительность хирургического вмешательства, объем кровопотери.

У всех пациентов трижды — за один час до операции, через 24 и 48 часов после нее — определяли уровни тропонина I (в нг/мл), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК, нг/мл) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, пг/мл) в сыворотке крови иммуноферментным методом (фотометр Multiskan EX, “Thermo Labsystems OY”, Финляндия) с помощью наборов реагентов ЗАО “Вектор-Бест” (Россия).

Ишемия миокарда диагностировалась по динамическим изменениям на ЭКГ в виде новой депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ в двух и более последовательных отведениях. Инфаркт миокарда диагностировали при появлении ЭКГ-признаков ишемического повреждения/некроза миокарда и превышении уровня тропонина I верхнего референсного предела. Верхней границей нормы БСЖК считали 5 нг/мл, критерием некроза миокарда — значение БСЖК, превышающее вдвое верхнюю границу нормы, то есть >10 нг/мл [7].

При количественной оценке NT-proBNP лабораторным критерием, подтверждающим ХСН, считали уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, острую сердечную недостаточность (острую декомпенсацию ХСН) — уровень NT-proBNP ≥ 300 пг/мл [8].

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов и получаемое лечение в группах

	Группа триметазида МВ n=35	Контрольная группа n=37	P
Возраст, Ме (ИИ)	61,0 (57-67)	62,0 (57-66)	0,82
ИМТ, Ме (ИИ)	24,0 (22-27)	25,0 (22,5-31)	0,16
АД при поступлении, мм рт.ст., Ме (ИИ)	120 (112-128)/73 (68-77)	128 (118-137)/72 (67-79)	0,81
Гемоглобин крови, г/л, Ме (ИИ)	134 (128-152)	140 (129-144)	0,88
Креатинин крови, мкмоль/л, Ме (ИИ)	78,0 (72-87)	80,0 (72-87)	0,89
Стадия основного заболевания, n (%):			
1-я	3 (8,5)	3 (8,1)	0,57
2-я	8 (22,9)	4 (10,8)	
3-я	19 (54,3)	23 (62,2)	
4-я	5 (14,3)	7 (18,9)	
Объем вмешательства, n (%):			
пульмонэктомия	25 (71,4)	24 (64,9)	0,82
лобэктомия	8 (22,9)	10 (27,0)	
эксплоративная торакотомия	2 (5,7)	3 (8,1)	
Время операции, мин., Ме (ИИ)	120 (90-190)	120 (120-195)	0,49
Объем кровопотери, мл, Ме (ИИ)	300,0 (200-500)	200 (100-300)	0,07
ФК стенокардии, n (%):			
I	9 (28,5)	12 (32,4)	0,79
II	19 (54,3)	22 (59,4)	
ХСН, n (%)	6 (17,1)	10 (27,0)	0,31
Перенесенный ИМ, n (%)	6 (17,1)	5 (13,5)	0,66
ФВ, %, Ме (ИИ)	69 (61-77)	68,5 (62,5-74,5)	0,97
АГ в анамнезе, %, Ме (ИИ)	26 (74,3)	25 (67,5)	0,53
Индекс СС риска, баллы, Ме (ИИ)	2,0 (2-2)	2,0 (2-2)	0,96
Лекарственное лечение, n (%):			
ИАПФ/БРА	9 (25,7)	14 (37,8)	0,27
БАБ	23 (65,7)	24 (64,5)	0,93
Нитраты	1 (2,8)	2 (5,4)	0,59
Антагонисты кальция	5 (14,3)	2 (5,4)	0,2
Статины	5 (14,3)	4 (10,8)	0,66
АСК	18 (51,4)	17 (45,9)	0,64

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, СС — сердечно-сосудистый, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

В изучаемых группах оценивали и сравнивали послеоперационную динамику вышеуказанных показателей. Анализировали частоту ишемии или ишемического повреждения миокарда. Поскольку распределение признаков в изучаемых выборках отличалось от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Ме) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий в выборках определяли по критериям U Манна-Уитни, χ^2 , Вилкоксона. Отличие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Применяли пакет прикладных программ “Statistica 8.0” (“Statsoft”, США).

Результаты

Исходная клиническая характеристика изученных групп представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что группы не отличались по исходным антропометрическим, анамнестиче-

ским, клиническим данным, по характеру, объему и тяжести операции.

После операции ишемические изменения на ЭКГ отмечены у двух пациентов из группы контроля. У одного пациента группы контроля развился фатальный ИМ с подъемом ST на вторые сутки после операции. Один пациент погиб на 7-е сутки от послеоперационных осложнений, не связанных с кардиальными причинами. В группе триметазида МВ ишемии и ИМ по ЭКГ не выявлено.

В таблице 2 и на рисунке 1 представлена динамика биомаркеров некроза миокарда после операции.

Как следует из таблицы, в группе триметазида МВ, несмотря на прирост среднего уровня тропонина I после операции, случаев диагностически значимого повышения данного маркера не было. В контрольной группе у двоих пациентов отмечены значения показателя $>0,1$ нг/мл через 24 ч после вмешательства. Из них у одного повышение тропонина I сопровож-

Таблица 2

Динамика биомаркеров некроза миокарда до, через 24 и 48 ч после операции

Биомаркер некроза миокарда	Группа триметазидина МВ n=35			Контрольная группа n=37		
	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции
Тропонин I, нг/мл, Ме (ИИ)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)*	0,02 (0,01-0,03) [†]	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)*	0,01 (0,01-0,03)
Тропонин I >0,1 нг/мл, n (%)	0	0	0	0	2 (5,4)	1 (2,7)
БСЖК, нг/мл, Ме (ИИ)	0,4 (0,2-0,7)	2,4 (1,8-3,8)*	1,0 (0,5-2,2) ^{†,}	0,5 (0,2-0,9)	1,8 (1,1-4,2)*	1,9 (0,9-4,4) ^{†,§}
ΔБСЖК, нг/мл, Ме (ИИ)	-	2,0 (1,1-3,1)	0,6 (0,1-1,4)	-	1,3 (0,7-3,8)	1,0 (0,5-3,0)

Примечание: * — p по Вилкоксоу между исходным уровнем и через 24 ч после операции <0,05, [†] — p по Вилкоксоу между исходным уровнем и через 48 ч после операции <0,05, [§] — p по Манну-Уитни между группами через 48 ч после операции <0,05, ^{||} — p по Вилкоксоу между уровнем через 24 и 48 ч после операции <0,05.

Сокращение: ΔБСЖК — степень прироста БСЖК.

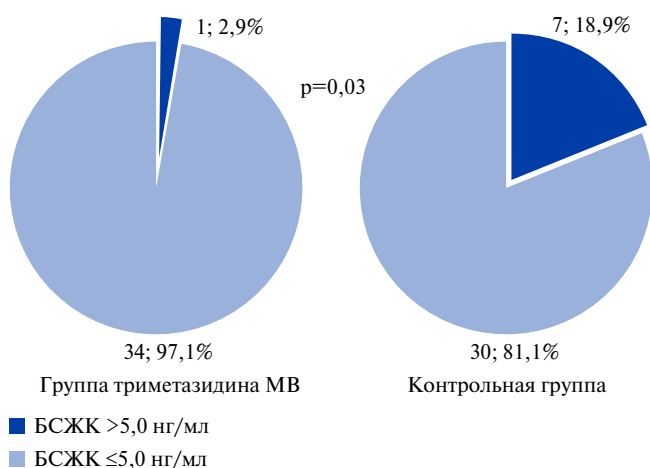


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню БСЖК крови (%) через 48 ч после операции.

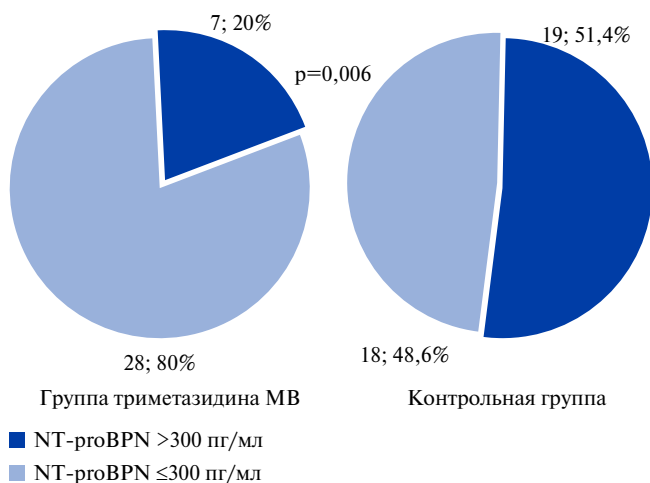


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню NT-proBNP крови через 48 ч после операции.

ждалось ЭКГ признаками ИМ без подъема ST. В целом, динамика тропонина I в исследуемых группах не отличалась.

Уровень БСЖК возрос в обеих группах через сутки после операции, однако в группе триметазидина МВ

отмечено существенное его снижение в течение вторых суток. Медиана БСЖК и доля пациентов с БСЖК >5,0 нг/мл через 48 ч после операции на фоне приема триметазидина МВ были ниже, чем в контроле. Степень прироста БСЖК в группах не различалась. У двух пациентов из основной группы и у трех из контрольной концентрация БСЖК в крови превысила пороговый уровень диагностики некроза миокарда 10 нг/мл. Во всех указанных случаях тропонин I был в пределах нормы.

В таблице 3 и на рисунке 2 представлена динамика NT-proBNP крови в исследуемых группах.

Из таблицы видно, что в послеоперационном периоде уровень NT-proBNP статистически значимо возрос в обеих группах, однако медиана NT-proBNP через 24 и 48 ч вмешательства была ниже в группе триметазидина МВ. Доля пациентов с NT-proBNP ≥300 пг/мл после операции увеличилась в обеих группах, но оказалась значимо более высокой в контрольной группе (рис. 2).

Учитывая, что у части пациентов исходный NT-proBNP был выше 125 пг/мл, что отвечало лабораторному критерию ХСН [8], мы изучили динамику данного биомаркера у пациентов с исходно нормальным его уровнем (<125 пг/мл). Оказалось, что в группе триметазидина МВ через 24 ч уровень NT-proBNP и степень его прироста были существенно меньше, чем в контрольной группе (табл. 3). Меньше была и доля пациентов, у которых прирост NT-proBNP достиг уровня ≥300 пг/мл — 15,4% и 41,7%, соответственно (p=0,04).

Обсуждение

Триметазидин, помимо хорошо известного антиангинального эффекта [9], способен повышать устойчивость миокарда к повреждению вследствие ишемии и реперфузии за счет восстановления свойств мембранных фосфолипидов, уменьшения синтеза свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена. Этим объясняется защитное действие препарата при операциях реваскуляризации

Таблица 3

Динамика NT-proBNP до, через 24 и 48 ч после операции

Показатель	Группа триметазидина МВ n=35			Контрольная группа n=37		
	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции
NT-proBNP, пг/мл, Ме (ИИ)	25,6 (0-125)	184,0 (103-311)*	160,6 (29-265) [†]	58,0 (0-184)	293,3 (254-620)*, [§]	334,0 (113-515) ^{†,§}
ΔNT-proBNP, пг/мл, Ме (ИИ)	-	171,0 (6-243)	86,1 (28-216)	-	186 (115-377)	144 (29-350)
Исходный уровень NT-proBNP <125 пг/мл						
Показатель	Группа триметазидина МВ n=26			Контрольная группа n=24		
	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции
NT-proBNP, пг/мл, Ме (ИИ)	2,1 (0-39)	172,9 (74-258)*	144,5 (29-229) [†]	23,9 (0-53)	266,2 (173-496)*, [§]	217,5 (101-417) [†]
ΔNT-proBNP, пг/мл, Ме (ИИ)	-	160,3 (30-216)	91,1 (29-210)	-	242,2 (148-467) [§]	169,8 (79-388)

Примечание: * — p по Вилкоксоу между исходным уровнем и через 24 ч после операции <0,05, [†] — p по Вилкоксоу между исходным уровнем и через 48 ч после операции <0,05, [§] — p по Манну-Уитни между группами через 24 ч после операции <0,05.

Сокращение: Δ NT-proBNP — степень прироста NT-proBNP.

миокарда. Мы впервые изучили кардиопротективный эффект триметазидина МВ (Предуктала МВ®) при внесердечных хирургических вмешательствах у больных стабильной ИБС. Анализ результатов показал, что торакальные операции редко сопровождаются диагностически значимым приростом тропонина I и ишемией миокарда по ЭКГ (в 2,8% случаев). Это соответствует литературным данным о частоте встречаемости периоперационного инфаркта миокарда от 1 до 5% в зависимости от степени риска [10, 11]. Следует заметить, что все случаи ишемии/некроза миокарда были зафиксированы в группе контроля.

Известна высокая чувствительность БСЖК в диагностике инфаркта миокарда, превосходящая другие биомаркеры некроза кардиомиоцитов. БСЖК может служить индикатором повреждения миокарда после операций на сердце [12], электроимпульсной терапии [7]. Периоперационная динамика БСЖК и влияние на нее триметазидина МВ в торакальной хирургии ранее не исследовались. Нами выявлен подъем БСЖК после операции, однако менее стойкий и менее выраженный в группе триметазидина МВ. Механизмы повышения БСЖК после внесердечных вмешательств не ясны. Вряд ли выявленные нами случаи значительного прироста биомаркера связаны с некрозом миокарда, поскольку отсутствовал прирост тропонина I и изменения на ЭКГ. Небольшое количество БСЖК содержится в скелетной мускулатуре. Однако объяснить прирост БСЖК только хирургической травмой мышц невозможно, поскольку имеются данные об отсутствии влияния торакотомии как таковой на уровень БСЖК [13], а по результатам нашей работы его динамика в группах существенно различалась несмотря на одинаковый объем операции. Можно предположить, что повышение БСЖК отражает ишемию миокарда [12] и дисфункцию сердца на фоне обширного хирургического вмешательства, гиперсимпатикотонии, гипоксемии, вызванной удалением

части или целого легкого, а меньший прирост БСЖК обусловлен цитопротективным эффектом триметазидина МВ на кардиомиоциты.

Мы изучили динамику NT-proBNP при хирургическом вмешательстве на легких и возможное влияние на нее триметазидина МВ. В обеих группах уровень NT-proBNP увеличился после операции. Ранее аналогичная динамика была описана при торако-абдоминальных операциях у онкологических больных с ИБС [14], при абдоминальных операциях [15], коронарном шунтировании с искусственным кровообращением [16]. По-видимому, повышение уровня этого биомаркера отражает периоперационные расстройства кардиогемодинамики, вызванные операционной травмой, тахикардией, гиперкатехоламинемией. В изученной нами выборке дополнительными повреждающими факторами могли быть острая легочная гипертензия и перегрузка правых отделов сердца вследствие резекции легкого или пульмонэктомии.

В клинических исследованиях доказана способность ряда лекарственных препаратов снижать уровень NT-proBNP в крови. Это относится, прежде всего, к средствам лечения ХСН. Продemonстрировано снижение NT-proBNP под воздействием триметазидина [17]. Как показали результаты нашей работы, прием триметазидина МВ ассоциирован с меньшим послеоперационным уровнем натрийуретического пептида. Это указывает на повышение устойчивости кардиомиоцитов к перегрузке и повреждению при многофакторном воздействии хирургического стресса под воздействием триметазидина МВ, что можно объяснить его способностью сохранять внутриклеточный уровень высокоэнергетического фосфата, уменьшать перегрузку клеток кальцием, подавлять свободно-радикальное окисление.

Заключение

Прием триметазидина МВ в дозе 70 мг в сутки в течение двух недель перед торакальной операцией

был ассоциирован с меньшими по сравнению с контролем послеоперационными уровнями БСЖК и NT-proBNP. Под воздействием триметазидина МВ уменьшалась доля пациентов, у которых уровень указанных биомаркеров был выше нормы. Таким обра-

зом, в работе получены доказательства кардиопротективного эффекта триметазидина МВ у больных ИБС в условиях периоперационного миокардиального стресса, вызванного полостной внесердечной операцией.

Литература

- Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Association between post-operative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac. *JAMA* 2012; 21: 2295-304.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled. *Lancet* 2008; 37: 1839-47.
- Zhang Y, Ma J, Shi DZ. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(9): e0137775. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0137775> (28 February 2017).
- Lopatin YuM, Dronova EP. Clinical and pharmacoeconomic aspects of Trimetazidine Modified Release use in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya* 2009; 2: 15-21. Russian (Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. *Кардиология* 2009, 2: 15-21).
- Lopatin YuM, Dronova EP. Clinical and pharmacoeconomic evaluation of long-term use of Trimetazidine Modified Release in patients with coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention. *Serdtshe: Zhurnal dlya Praktikuushchikh Vrachey* 2011; 2: 67-72. Russian (Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2011, 2: 67-72).
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac. *Circulation* 1999; 10: 1043-9.
- Mazovets OL, Katrukha AG, Trifonov IR, et al. Levels of fatty acids binding protein before and after electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation or flutter without acute coronary syndrome. *Kardiologiya* 2006; 3: 43-8. Russian (Мазовец О.Л., Катруха А.Г., Трифонов И.Р. и др. Уровни белка, связывающего жирные кислоты, до и после электрической кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий без острого коронарного синдрома. *Кардиология* 2006, 3: 43-8).
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 27: 2129-200.
- Glezer MG, Novikova MV, Kiseleva IV, et al. Comparing effectiveness of adding prolonged trimetazidine or isosorbide dinitrate to beta-adrenoblocker therapy in stable angina patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 4: 57-64. Russian (Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В. и др. Сравнительная оценка эффективности при-
- соединения к терапии β -адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006, 4: 57-64).
- Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 20: 1913-24.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
- Golovkin AS, Grigor'ev EV, Matveeva VG, et al. Diagnostic value of fatty acid binding protein level in coronary sinus blood during operations under artificial circulation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaia hirurgiya* 2011; 2: 66-9. Russian (Головкин А.С., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г. и др. Диагностическая значимость определения уровня белка, связывающего жирные кислоты, в крови коронарного синуса при проведении операций с искусственным кровообращением. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2011, 2: 66-9).
- Morozov UA, Charnaya MA, Dementieva II. Fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial damage. *Medical alphabet. Laboratory* 2010; 2: 16-8. Russian (Морозов Ю.А., Чарная М.А., Деметиева И.И. Белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике повреждений миокарда. *Медицинский алфавит. Лаборатория* 2010, 2: 16-8).
- Shestopalova IM, Gerasimov SS, Kadagidze ZG, et al. Use of the NT-proBNP marker in monitoring of perioperative heart failure in oncological patients with ischemic heart disease. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost* 2008; 9 (4): 172-4. Russian (Шестопалова И.М., Герасимов С.С., Кадагидзе З.Г. и др. Применение маркера NT-проBNP в мониторинге периоперационной сердечной недостаточности у онкологических больных, страдающих ишемической болезнью сердца. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2008, 9(4): 172-4).
- Shaïda OA, Timchenko EV, Kobelyatsky UU. Brain natriuretic peptide as a predictor of cardiac complications in abdominal surgical interventions. *Emergency medicine* 2012; 4: 98-102. Russian (Шайда О.А., Тимченко Е.В., Кобеляцкий Ю.Ю. Мозговой натрийуретический пептид как предиктор кардиальных осложнений при абдоминальных хирургических вмешательствах. *Медицина неотложных состояний* 2012, 4: 98-102).
- Shumakov DV, Shevchenko OP, Orlova OV, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients underwent cardiac surgery. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2007; 9(1): 54-61. Russian (Шумаков Д.В., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. Прогностическое значение натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2007, 9(1): 54-61).
- Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 3: 602.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ С АНКСИОЛИТИКОМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н., Пономарева А. И.

Цель. Сравнить влияние изолированной и комбинированной с анксиолитиком тофизопамом (АТ) антигипертензивной терапии (АГТ) на показатели суточного профиля артериального давления (АД), выраженность тревоги и качество жизни у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и тревожным расстройством.

Материал и методы. 69 пациентов (возраст $48,5 \pm 5,3$ лет, 35 женщин) рандомизированы на две группы. Каждая группа в течение года последовательно получала два вида фармакотерапии продолжительностью по 6 мес. каждый: изолированную АГТ и АГТ, комбинированную с приемом АТ — АГТ+А. Группа I (35 человек) первые полгода получала АГТ, последующие — АГТ+А, группа II (34 человека) — в обратной последовательности. В конце каждого полугодия в группах сравнивали показатели суточного мониторингирования АД, выраженность личностной и реактивной тревожности и качество жизни. Кроме того, те же сопоставления проводили отдельно для каждой группы в конце первого и второго этапов лечения.

Результаты. Стартовое назначение комбинированной АГТ обеспечивало более быстрое достижение более низких значений среднесуточного и среднесуточного систолического и диастолического АД, более низкие показатели вариабельности АД. Только комбинированная АГТ продемонстрировала адекватную редукцию реактивной тревожности. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес. приводили к значимому улучшению качества жизни, однако комбинированная АГТ обеспечивала достоверно лучшие показатели.

Заключение. Эффективность комбинированной с АТ АГТ у лиц с артериальной гипертензией и тревожным расстройством выше по сравнению с изолированной АГТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, тревога, анксиолитики, тофизопам.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Ковалев Д. В.* — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Курзанов А. Н. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Пономарева А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС.

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

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АТ — анксиолитик тофизопам, ДАД — диастолическое АД, ЛТ — личностная тревожность, НКАГ — неконтролируемая АГ, ПКЖ — показатель качества жизни, РТ — реактивная тревожность, САД — систолическое АД, УП — утренний прирост.

Рукопись получена 22.02.2016

Рецензия получена 16.03.2016

Принята к публикации 21.03.2016

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 99–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-99-104>

THE EFFICACY OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT COMBINATION WITH ANXIOLYTICS IN HYPERTENSIVES WITH ANXIETY DISORDER

Kovalev D. V., Skibitsky V. V., Kurzanov A. N., Ponomareva A. I.

Aim. To compare the influence of the simple and combined with anxiolytic drug tofisopam (AT) antihypertension therapy (AHT) on the 24-hour blood pressure (BP) profile, anxiety level and life quality of patients with uncontrolled arterial hypertension and anxiety spectrum disorder.

Material and methods. Sixty-nine patients (mean age $48,5 \pm 5,3$ y.o., 35 women) were randomized to 2 groups. Each group consequently during 1 year study received two types of medicines for 6 months each with cross-replacement: isolated AHT and combination AHT with AT (AHT+A). Group 1 (35 persons) for the 1st half year took AHT, and then following half year AHT+A; group 2 (34 persons) — in back order. At the end of every period the following parameters were controlled: ambulatory blood pressure monitoring, prominence of trait and reactive anxiety, and life quality. Also, the same comparisons were done for every group separately at the end of the first and second stages of treatment.

Results. The initiation of combination AHT+A led to faster decrease of BP, achievement of lower mean daily and mean nocturnal systolic and diastolic BP, lower

BP variability parameters. Only combination AHT+A showed adequate reduction of reactive anxiety. Combination and simple AHT in 6 months led to significant improvement of life quality, however combination AHT showed more significant values.

Conclusion. Efficacy of combination AHT+A in hypertensive persons with anxiety disorder is higher comparing to simple AHT.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 99–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-99-104>

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, anxiety, anxiolytics, tofisopam.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) по сей день остается одной из актуальнейших проблем кардиологии и медицины вообще. Пристальное внимание к проблеме АГ обусловлено ее высокой распространенностью и большой социальной значимостью: вклад АГ

в смертность населения Российской Федерации достигает 35,5% [1, 2], осложнениями АГ обусловлен высокий процент инвалидизации населения, в том числе трудоспособного [3, 4]. Поэтому проблема адекватного лечения АГ является безусловно актуаль-

ной, ей посвящено большое количество исследований, в том числе крупномасштабных многоцентровых и международных. К настоящему времени определены основные группы антигипертензивных препаратов, разработаны обязательные к исполнению стандарты лечения больных с АГ. Вместе с тем, принцип индивидуализации лечения больного не отменен и подразумевает прежде всего учет конкретной клинической ситуации, обусловленной особенностями течения болезни и наличием сопутствующей патологии.

В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, стандартах различного уровня, в основном, упоминаются ситуации, связанные с наличием сопутствующих соматических заболеваний, наличие которых так или иначе влияет на лечение АГ. Однако такие состояния, как, к примеру, тревожные расстройства зачастую остаются “за бортом” рекомендаций. В то же время, распространенность данных аффективных расстройств в настоящее время очень велика и продолжает непрерывно возрастать [5]. Высокая личностная тревожность существенно увеличивает риск развития АГ [6]. Коморбидные АГ тревожные расстройства не могут не оказывать влияния на особенности тактики ведения больных АГ [7], хотя крупных исследований по оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) у данного контингента пациентов не проводилось. Существующие отдельные работы, затрагивающие данную проблему, неоднозначны и зачастую противоречивы. Недостаточно изучено влияние комбинации антигипертензивных и психотропных препаратов на суточный профиль артериального давления (АД). Учитывая вышесказанное, мы провели проспективное сравнительное открытое рандомизированное перекрестное исследование влияния комбинированной АГТ с анксиолитиком тофизопамом (АТ) против изолированной АГТ на показатели суточного профиля АД, выраженность тревоги и качество жизни пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 69 пациентов (средний возраст $48,5 \pm 5,3$ лет, 35 женщин, 34 мужчины) с неконтролируемой АГ (НКАГ) 1-2 степени и симптоматикой тревоги. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа I (35 человек, $47,2 \pm 4,8$ лет, 18 женщин, 17 мужчин) и группа II (34 человека, $49,9 \pm 5,6$ лет, 17 женщин, 17 мужчин). Каждая группа в течение одного года последовательно получала два вида лечения продолжительностью по 6 месяцев каждый: изолированную АГТ и АГТ, комбинированную с приемом анксиолитика (АГТ+А). Группа I вначале в течение 6 месяцев получала АГТ, затем, в последующие 6 месяцев, — АГТ+А, группа II — наоборот, сначала АГТ+А, затем — изолированную АГТ. Перекрест-

ный характер исследования позволял сравнивать не только группы между собой в конце первого и второго этапов лечения, но и результаты терапии в каждой группе в конце первого и второго этапов, что обеспечивало увеличение достоверности выводов.

Во время первого визита констатировали наличие у пациента НКАГ 1-2 степени, симптомов тревоги (с использованием клинического интервью, опросника Спилбергера-Ханина), проводили клиническое и необходимое инструментальное обследование для исключения состояний, являвшихся критериями исключения: вторичная АГ, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость в анамнезе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину, диуретиков. Все включенные в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Во время второго визита выполняли суточное мониторирование АД (“МДП-НС-02”, ООО “ДМС Передовые технологии”, Россия) и оценку качества жизни с использованием опросника “Качество жизни у больных гипертонической болезнью” [8]. Затем пациентов рандомизировали в I или II группу и начинали лечение. АГТ проводили ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента фозиноприлом или квинаприлом в индивидуально эффективной суточной дозе, составляющей 10-20 мг/сут. При наличии сухого кашля или прочих нежелательных явлений применяли валсартан в индивидуально эффективной суточной дозе 80-320 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте подключали диуретик гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут.

По результатам анкетирования с использованием опросника Спилбергера-Ханина у обследованных был установлен средний и высокий уровень реактивной и личностной тревожности. Для пациентов была характерна тревога, не обусловленная какой-либо конкретной внешней ситуацией, без четких фобий. У части больных присутствовала депрессивная симптоматика и элементы фобической тревожности, но они были значительно менее выраженными и вторичными. Таким образом, пациенты соответствовали категории “F41. Другие тревожные расстройства” по МКБ-10. В качестве средства, уменьшающего аффект тревоги, нами использовался АТ. Как атипичное производное бензодиазепина, АТ оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, снотворным [9-11]. Доза препарата составляла 50-150 мг/сут., в два приема (утром и днем).

Третий визит пациента был намечен на срок спустя 10-14 дней от начала первого этапа терапии. Целью его являлись коррекция доз препаратов, учет потенциальных нежелательных явлений терапии тем или иным лекарственным средством, возможная смена препарата. Четвертый и пятый визиты проводились в конце первого и второго этапов терапии и включали суточное мониторирование АД, определение уровня тревожности, оценку качества жизни. После четвертого визита пациента схему терапии меняли на альтернативный вариант. Через 10-14 дней после смены терапии при необходимости осуществляли дополнительный визит с той же целью, что и визит 3. Таким образом, основными для получения данных, подвергаемых анализу, являлись визиты 2, 4 и 5.

К завершению исследования из него выбыло 5 пациентов. Сведения о количестве выбывших больных и причинах выбытия представлены в таблице 1. Примечательно, что выбытие пациентов из исследования в каждой из групп происходило исключительно на этапе изолированной АГТ, тогда как во время АГТ+А ни один человек в каждой из групп не выбыл из исследования. При этом выбытие пациентов вряд ли было обусловлено продолжительностью исследования: из группы I на первом этапе АГТ выбыло три человека, а на последующем шестимесячном этапе АГТ+А — ни одного, тогда как из группы II на первом этапе АГТ+А пациенты не выбывали, а на последующем этапе АГТ (казалось бы, уже отлаженной) без анксиолитика — двое пациентов. Таким образом, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению выбытия пациентов по причине ухудшения соматического и психического состояния на этапе изолированной АГТ. В результате к окончанию исследования под наблюдением оставалось 64 пациента, их распределение по подгруппам также приведено в таблице 1. Поскольку для анализа динамики изучаемых показателей в ходе этапов терапии использовали статистику связанных групп (количество пациентов в группе изменяться не должно), мы исключили выбывших пациентов и из начального рассмотрения. Оказалось, что выбытие 2-3 пациентов из каждой подгруппы не нарушило отсутствия достоверных отличий между подгруппами как по возрастному-половому составу, так и по исходным параметрам, могущим оказать влияние на результат исследования. Поэтому дальнейший анализ касается только пациентов, завершивших исследование.

Распределение анализируемых параметров проверяли на соответствие нормальному при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая нормальное распределение изучаемых величин в группах, достаточную ($n > 30$) численность групп, мы сочли возможным применение методов параметрической статистики. Межгрупповые различия на каждом этапе оценивали при помощи t-критерия Стьюдента

Таблица 1

Сведения о пациентах, выбывших из исследования на различных его этапах

Группа	Исходно	6 мес.	12 мес.	Итого
I	n=35	ТИА — 2 Усиление тревоги — 1		n=32
II	n=34		ТИА — 2	n=32

Примечание: серым цветом выделены ячейки, соответствующие АГТ+А.

Сокращение: ТИА — церебральная транзиторная ишемическая атака.

Таблица 2

Динамика артериального давления в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по данным суточного мониторирования, мм рт.ст.

Показатель	Исходно	6 мес.	12 мес.
САДд	152±16 149±14	134±14*** 126±12****#	125±13**** 127±13****
ДАДд	102±10 101±10	88±9**** 83±7****#	82±9**** 83±8****
САДн	135±12 136±13	124±11** 122±12***	120±11*** 118±12****
ДАДн	83±9 84±9	75±9** 72±9***	71±9*** 70±9****

Примечания: в верхней части ячейки — значения показателей для группы I, в нижней — для группы II. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$. # — различия между значениями показателей в группах I и II на данном этапе лечения с уровнем значимости $p < 0,05$.

Сокращения: САДд — среднее систолическое АД в активный период, ДАДд — среднее диастолическое АД в активный период, САДн — среднее систолическое АД в ночное время, ДАДн — среднее диастолическое АД в ночное время.

для несвязанных выборок. Достоверность различий изучаемых параметров в группах на разных этапах исследования в динамике оценивали при помощи t-критерия Стьюдента для связанных выборок с поправкой Бонферрони на множественность сравнений [12, 13]. Использовали двусторонние варианты указанных критериев. Изучаемые параметры в таблицах представлены в виде $M \pm SD$. Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Объективизация собственно антигипертензивного эффекта сравниваемых вариантов лечения проводилась при помощи суточного мониторирования АД. Среднедневные и средненочные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД у включенных в исследование пациентов на этапах терапии приведены в таблице 2. Достоверное снижение среднего САД и ДАД за активный период и ночное время произошло во всех группах к концу пер-

Таблица 3

Динамика вариабельности артериального давления в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по данным суточного мониторингирования, мм рт.ст.

Показатель	Исходно	6 мес.	12 мес.
Вар САДд	15,8±3,1	14,2±2,9	10,7±2,6****
	15,5±3,0	12,0±2,4***#	11,1±2,5****
Вар ДАДд	13,8±3,0	12,1±3,1	8,0±2,7****
	13,7±2,9	9,3±2,8***#	8,4±2,6****
Вар САДн	14,9±3,2	13,1±3,0	10,2±3,3****
	15,0±3,0	10,1±2,9****#	9,8±2,8****
Вар ДАДн	11,5±2,9	10,2±2,7	7,5±2,4****
	11,7±3,2	7,8±2,5***#	8,0±2,8***

Примечания: в верхней части ячейки — значения показателей для группы I, в нижней — для группы II. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$. #, ## — различия между значениями показателей в группах I и II на данном этапе лечения с уровнями значимости $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

Сокращения: Вар САДд — вариабельность систолического АД в активный период, Вар ДАДд — вариабельность диастолического АД в активный период, Вар САДн — вариабельность систолического АД в ночное время, Вар ДАДн — вариабельность диастолического АД в ночное время.

вого этапа лечения независимо от его вида (АГТ или АГТ+А) и сохранялось на втором этапе терапии. Однако следует отметить, что при анализе межгрупповых различий в конце первого этапа терапии во II группе было выявлено более низкое ($p < 0,05$) среднесуточное САД и ДАД, по сравнению с I группой. К концу второго этапа исследования эти различия исчезали. Таким образом, можно сделать вывод о том, что стартовая комбинация антигипертензивных средств с анксиолитиком обеспечивает более быстрое достижение целевых значений АД.

Немаловажным показателем, характеризующим суточный профиль АД, является вариабельность АД [14]. Установлено, что увеличенная вариабельность (Вар) АД ассоциирована с повышенной вероятностью развития гипертрофии левого желудочка, коррелирует с тяжестью ретинопатии и уровнем креатинина сыворотки [15]. Значения параметров вариабельности САД и ДАД в исследуемых подгруппах пациентов в процессе терапии приведены в таблице 3.

Исходные значения вариабельности АД у большинства пациентов были повышены или у верхней границы нормы. Увеличенная вариабельность АД, его нестабильность, по нашему мнению, могут быть обусловлены расстройствами вегетативной регуляции сосудистого тонуса, гиперсимпатикотонией, положительными ино- и хронотропными влияниями на миокард, сопутствующими тревожному расстройству.

Динамика вариабельности АД в сопоставляемых группах оказалась следующей. Так, в группе I на фоне изолированной АГТ отмечалась тенденция к сниже-

нию показателей вариабельности АД, не достигающая, однако, статистической значимости. Наоборот, в группе II на фоне комбинированной АГТ зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение всех показателей вариабельности, что свидетельствует о благоприятном влиянии психокорректирующей терапии на вегетативное обеспечение тонуса артериол и механизмы регуляции АД. При этом предпочтительность комбинированной АГТ перед изолированной подтверждается статистически значимыми ($p < 0,01$) межгрупповыми различиями вариабельности всех четырех показателей в пользу II группы. На втором этапе терапии уже в группе I происходит резкое снижение показателей вариабельности, их значения уравниваются с таковыми во II группе, которые в основном продолжают снижаться. Таким образом, включение АГ в состав комбинированной АГТ у пациентов с АГ и сопутствующим тревожным расстройством приводит к более выраженному снижению показателей вариабельности АД, что имеет благоприятное прогностическое значение.

Весьма важными показателями суточного профиля АД являются также характеристики утреннего прироста (УП) САД и ДАД: величина и скорость [4]. Поскольку величина УП АД зависит от суточного индекса АД (тем больше, чем больше степень ночного снижения АД), рассчитывать данные показатели как средние по группе и оценивать их динамику было бы не вполне информативно. Более корректным является расчет доли пациентов с патологическими показателями УП АД (хотя бы одним из двух приведенных) отдельно для САД и ДАД и оценка динамики этой доли в ходе терапии. В отличие от больных с депрессивным расстройством, у которых статистически значимое уменьшение доли пациентов с патологическими значениями величины и/или скорости УП САД и ДАД происходило уже к концу первого шестимесячного этапа комбинированной (с антидепрессантом) терапии [16], у пациентов с тревожным расстройством достоверное снижение такой доли наблюдалось лишь к окончанию 12-мес. периода, причем статистически значимых различий между I и II группами не было. По-видимому, указанное различие динамики обусловлено тем, что у большинства пациентов с депрессией отмечались ранние утренние пробуждения (или нарушенный, более поверхностный сон), сопровождавшиеся возрастанием величины и/или скорости УП САД или ДАД, то есть исходно изменение параметров УП САД и ДАД было более выраженным и их нормализация оказалась более заметной.

Немалый интерес представляет изучение динамики выраженности тревоги у пациентов сравниваемых групп в ходе последовательных этапов фармакотерапии. На рисунке 1 представлена динамика личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности

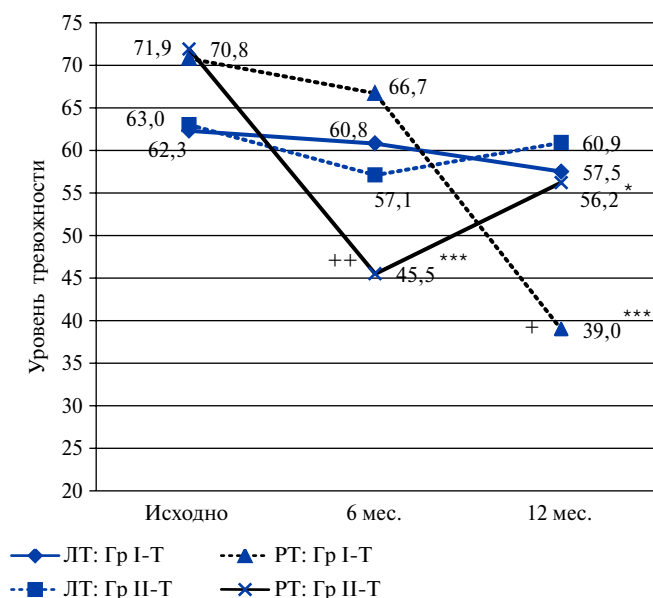


Рис. 1. Динамика выраженности тревоги у пациентов сравниваемых групп в ходе последовательных этапов фармакотерапии.

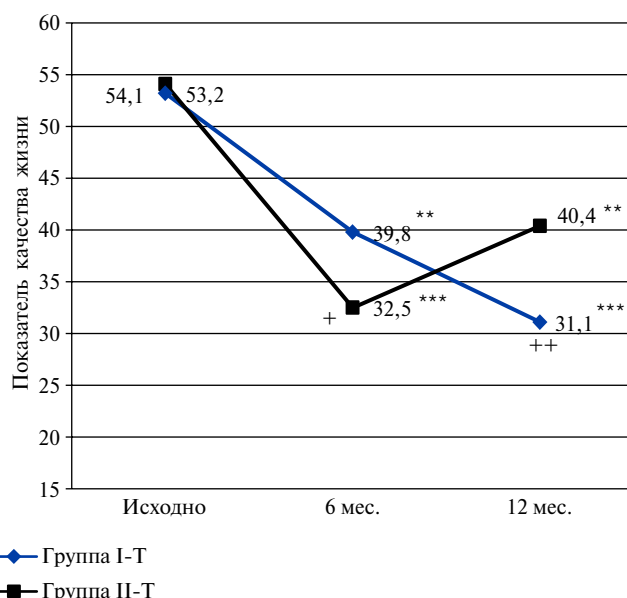


Рис. 2. Динамика качества жизни у исследуемых пациентов в конце первого и второго этапов лечения в сравнении с исходным.

в сравниваемых группах. Видно, что значимых изменений ЛТ не произошло. Это вполне понятно, так как ЛТ — индивидуальная черта личности человека и изменение ее в результате фармакотерапии невозможно [17]. Наоборот, значимая динамика РТ хорошо видна. На первом этапе лечения в группе I уровень РТ достоверно не меняется, тогда как в группе II значимо ($p < 0,001$) снижается на 35,7% (исходно РТ отдельных пациентов соответствовала высокой и очень высокой, после лечения — низкой и средней), при этом появляется межгрупповое различие ($p < 0,01$) в пользу II группы, получавшей АГТ+А. На втором этапе РТ у пациентов группы II вновь возрастает, оставаясь в пределах тревожности среднего уровня и сохраняя значимое ($p < 0,05$) отличие в сторону меньшего значения по сравнению с исходным уровнем. Напротив, у пациентов I группы после проведения курса АГТ+А РТ снижается на 40,9% от предыдущего уровня, что достоверно ($p < 0,001$) меньше исходного значения. При этом значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие уровня РТ сохраняется, но уже в пользу I группы. Полученные результаты свидетельствуют о предпочтительности у пациентов с АГ и коморбидным тревожным расстройством АГТ, комбинированной с АТ, перед изолированной АГТ в отношении редукции аффекта тревоги.

Субъективным, но тем не менее очень значимым для больного и врача показателем является качество жизни. Это объясняется прежде всего тем, что для каждого пациента важны не только объективные параметры физического состояния, но первостепенное значение имеет также ощущение жизненного благополучия как в физическом, так и в психологи-

ческом и социальном аспектах. Учитывая вышесказанное, мы изучили динамику качества жизни у исследуемых пациентов в конце первого и второго этапов лечения в сравнении с исходным (рис. 2) (меньшему количеству баллов соответствует лучшее качество жизни).

Так, видно, что по окончании первого этапа исследования улучшение качества жизни наблюдалось в обеих группах пациентов: в группе I после АГТ уменьшение показателя качества жизни (ПКЖ) составило 26,4% ($p < 0,01$) от исходного уровня, в группе II после АГТ+А — 38,9% ($p < 0,001$), при этом АГТ+А обеспечивала достоверно ($p < 0,05$) лучшее качество жизни, чем изолированная АГТ. По окончании второго этапа в группе I качество жизни продолжало улучшаться (ПКЖ уменьшился еще на 16,1% от исходного уровня), тогда как в группе II после отмены АТ произошло некоторое ухудшение качества жизни, связанное в основном с нарастанием реактивной тревожности (рис. 1), хотя ПКЖ по-прежнему достоверно ($p < 0,01$) отличался от исходного в лучшую сторону. Сравнение качества жизни между группами в конце второго этапа опять выявило значимые ($p < 0,01$) отличия, но уже в пользу группы I, пациенты которой получали АГТ+А.

Заключение

Назначение пациентам с АГ и коморбидным тревожным расстройством комбинированной АГТ, включающей традиционное антигипертензивное средство в индивидуально подобранной дозировке и АТ, является предпочтительным по сравнению с изолированной АГТ. Хотя и комбинированная,

и изолированная АГТ обеспечивали адекватное снижение АД на всех этапах исследования, стартовое назначение комбинированной АГТ приводило к более быстрому (уже на первом этапе) достижению достоверно более низких значений среднесуточного САД и ДАД. На фоне стартовой комбинированной АГТ регистрировались более низкие показатели вариабельности АД. Только комбинированная АГТ обеспечивала адекватную редукцию тревожной симптоматики, причем при стартовом

ее назначении достоверно более низкий по сравнению с исходным уровень реактивной тревожности сохранялся даже через полгода после окончания приема АТ. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес. приводили к значимому улучшению качества жизни больных, но при этом шестимесячное использование комбинированной АГТ обеспечивало достоверно лучшие показатели (по сравнению с изолированной АГТ) независимо от очередности назначения.

Литература

1. Chazova IE, Zhernakova YuV, Shalnova SA, et al. Prevalence of risk factors of development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with an arterial hypertension. *Cardiology* 2014; 10: 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; 10: 4-12).
2. Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10(6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(6): 5-10).
3. Oganov RG, Maslennikova GYa. Epidemiya of cardiovascular diseases can be stopped prevention strengthening. *Preventive medicine* 2009; 6: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина* 2009; 6: 3-7).
4. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseyev VS. Arterial hypertension: Keys to diagnostics and treatment. M.: GEOTAR-media, 2009; 864 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия: Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 864 с.).
5. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. Anxiety and depression prevalence in different regions of Russian Federation and its associations with social-demographic factors (research ESSE-RF). *Terapevticheskiy arkhiv* 2014; 12: 52-9. Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив* 2014; 12: 52-9).
6. Gagulin IV, Gafarov VV, Gromova EA, et al. Personal anxiety as personality characteristic and risk of hypertension. *World of science, culture, education* 2009; 5(17): 210-2. Russian (Гагулин И.В., Гафаров В.В., Громова Е.А. и др. Личностная тревожность как свойство личности и риск артериальной гипертензии. *Мир науки, культуры, образования* 2009; 5(17): 210-2).
7. Pogossova GV. Psychoemotional disturbances in cardiovascular disease patients: treatment issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 5(2): 94-9. Russian (Погосова Г.В. Психоземotionalные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(2): 94-9).
8. Battersby C, Hartley K, Fletcher A. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 12: 981-6.
9. Psychiatry: national management. M.: GEOTAR-media, 2009; 1000 p. Russian (Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1000 с.).
10. Rachin AP, Mikhaylova EV. Depressive and anxiety disorders. M.: GEOTAR-media, 2010; 104 p. Russian (Рачин А.П., Михайлова Е.В. Депрессивные и тревожные расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 104 с.).
11. Shatsberg AF, Cole JO, Debattista Ch. Management on clinical psychopharmacology. M.: Medpress-inform, 2013; 608 p. Russian (Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии / Алан Ф. Шацберг, Джонатан О. Коул, Чарльз ДеБаттиста; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 608 с.).
12. Glants S. Medical and biological statistics. M.: Praktika, 1998; 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459 с.).
13. Lang T, Sesik M. How to describe statistics in medicine. The annotated management for authors, editors and reviewers. Ed. Leonov VP. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011; 480 p. Russian (Ланг Т, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011; 480 с.).
14. Functional diagnostics in cardiology: clinical interpretation. Ed. Vasyuk YuA. M.: Prakticheskaya meditsina 2009; 312. Russian (Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация. Под ред. Ю.А. Васюка. М.: Практическая медицина 2009; 312).
15. Afsar B. Comparison of demographic, clinical, laboratory parameters between patients with sustained normotension, white coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension. *J Cardiol* 2013; 61: 222-6.
16. Kovalev DV, Skibitskiy VV, Kurzanov AN, Ponomareva AI. Efficacy of antihypertensive therapy with added antidepressant in hypertension patients and depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15(3): 14-9. Russian (Ковалев Д.В., Скибицкий В.В., Курзанов А.Н., Пономарева А.И. Эффективность комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией и с депрессивными расстройствами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15(3): 14-9).
17. Evsegneev RA. Psychiatry in the general medical practice: The management for doctors. M.: MIA, 2010; 592 p. Russian (Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике: Руководство для врачей. М.: МИА, 2010; 592 с.).

ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА. ЧАСТЬ 1

Безденежных Н. А.¹, Сумин А. Н.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

В обзоре приведены современные данные по распространенности сахарного диабета (СД) в когортах пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию и чрескожному коронарному вмешательству. Показана целесообразность активного подхода к выявлению диабета и предиабета у пациентов с ишемической болезнью сердца перед коронарной реваскуляризацией. Представлена актуальная информация о негативном влиянии СД на прогноз реваскуляризации миокарда, и освещены основные механизмы, ответственные за развитие неблагоприятных исходов вмешательства у данной категории больных. Сопоставлены целевые периперационные значения гликемии, рекомендованные ведущими сообществами по изучению диабета, и показана роль других маркеров углеводного обмена (гликированный гемоглобин, фруктозамин, 1,5-ангидроглицитол) у пациентов с СД в аспекте их вклада в сердечно-сосудистый прогноз, в том числе при коронарных вмешательствах.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 105–113
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-105-113>

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, гликированный гемоглобин, фруктозамин, 1,5-ангидроглицитол.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Безденежных Н. А.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов возникновения события, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 04.08.2016

Рецензия получена 06.09.2016

Принята к публикации 13.09.2016

DIABETES PATIENT AND MYOCARDIAL REVASCULARIZATION FROM THE EVIDENCE GUIDED PERSPECTIVE: CARDIOLOGIST OPINION. PART 1

Bezdenezhnykh N. A.¹, Sumin A. N.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

The review focuses on the recent data for diabetes prevalence in patient cohorts underwent coronary bypass and percutaneous intervention. The worth of an active approach to diabetes and prediabetes screening is provided in coronary heart disease patients before revascularization. The actual data is presented, on the negative influence of diabetes on prognosis of myocardial revascularization, and main mechanisms highlighted that are responsible for adverse outcomes of interventions in this category of patients. Main target perioperation glycemia values are provided, recommended by leading societies on diabetes, and the role of other markers of carbohydrate metabolism is shown (glycosylated hemoglobin, fructosamine, 1,5-anhydro glucitol) in diabetes patients from perspective of the impact on cardiovascular prognosis, as in coronary interventions.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 105–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-105-113>

Key words: diabetes mellitus, prediabetes, coronary bypass, percutaneous intervention, glycosylated hemoglobin, fructosamine, 1,5-anhydro glucitol.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Сахарный диабет (СД) — одно из самых частных коморбидных состояний пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), определяющее тяжесть течения заболевания, выбор стратегии ведения и прогноз пациента [1, 2].

Заболеваемость СД в мире растет с каждым годом, и реальные темпы роста опережают все прогнозы: в 2009г предполагалось, что к 2025г количество больных СД в мире достигнет 380 млн, однако такая численность по данным Международной диабетической федерации имеет место уже в настоящее время [3]. Скорректированные прогнозы статистиков уже куда более удручающие: 550 млн больных СД к 2030г [3]. Это определенного рода “расплата” за изменение образа жизни, прежде всего привычки питания и гиподинамию, и, кроме

того, связано с постарением популяции. В 2014г 4,9 млн смертей было обусловлено СД, причиной которых в 60% случаев были сердечно-сосудистые заболевания [3].

Данная проблема требует от кардиологов и эндокринологов слаженной совместной работы. В последние годы именно этот факт обусловил объединение усилий кардиологических и диабетологических сообществ в разработке совместных рекомендаций. Все международные руководства, посвященные вопросам ведения пациентов со стабильной и острыми формами ИБС [4, 5], в том числе рекомендации по реваскуляризации миокарда, содержат внушительный раздел, посвященный СД [6]. В свою очередь, рекомендации диабетологических сообществ, в том числе Канадской и Американской Диабетиче-

ских Ассоциаций, Международной Диабетической Федерации, Российской Ассоциации Эндокринологов, имеют разделы, посвященные сердечно-сосудистым заболеваниям, в первую очередь ИБС [7-10]. В 2013г Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация по изучению диабета разработали в своем роде уникальный документ — совместные рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [11].

Проблема коморбидности ИБС и СД у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, чрезвычайно актуальна. По данным многочисленных исследований количество пациентов с СД в этой когорте велико. Среди пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), доля больных диабетом значительно варьирует: от 25-30% в исследованиях DES LATE, ISAR SAFE, RESET, SECURITY, до 35-39% в исследованиях EXCELLENT, OPTIMIZE, ITALIC, ARCTIC-Interruption, CathPCI Registry [12-14]. В российском исследовании больных, подвергшихся ЧКВ при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, в группе пациентов старше 65 лет 29% имели диабет, в группе младше 65 лет — 19,1% [15]. По данным отечественного регистра РЕКОРД доля пациентов с СД среди подвергшихся ЧКВ составила 22,4% [16].

В когорте пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), доля пациентов с СД варьирует от 22% до 48% [1, 17-20]. По данным крупного шведского регистра КШ, включившего 39235 пациентов, СД имели 22,8% пациентов [19]. В российских исследованиях среди подвергшихся КШ больные диабетом составляют 20-23% [1, 22]. По результатам американского регистра КШ — до 46,9% пациентов имеют СД [20]. По данным японских исследований при прямой реваскуляризации миокарда доля пациентов с диабетом достигает 48% [17].

Такая разница в соотношении пациентов с диабетом может быть обусловлена как разными подходами к выявлению СД, так и этническими различиями в его распространенности. Данный факт подтверждает мультиэтническое крупное регистровое исследование CREDO-Kyoto, которое включило 15580 пациентов, подвергшихся КШ или ЧКВ [2]. Самый низкий процент больных СД в данном регистре отмечен в европеоидной группе — 26,9%, далее — в японской — 39%, а самый высокий процент среди африкано-американской — 44% и испанской этнических групп — 49,5% [2].

Кроме того, многие исследователи отмечают неуклонный рост доли диабета у пациентов при коронарных вмешательствах: так, в китайской когорте больных, перенесших КШ, доля пациентов с СД с 1999 до 2008 года возросла с 20% до 32% [18], в американской — с 26 до 46% [20].

Активное выявление СД у пациентов с ИБС, подвергающихся реваскуляризации миокарда — залог адекватной оценки риска

Рост распространенности СД среди пациентов интервенционной кардиологии и кардиохирургии объясняется не только старением населения, расширением критериев для возможной реваскуляризации миокарда, но и совершенствованием принципов диагностики диабета и других нарушений гликемии [11]. При этом критерии установки диагноза СД одинаковы для ведущих медицинских сообществ: глюкоза венозной плазмы, равная или более 7,0 ммоль/л натощак и 11,1 ммоль/л после нагрузки или еды, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 6,5% и более [7-10]. Для предиабета по уровню глюкозы натощак и HbA_{1c} имеются некоторые расхождения: критерии Американской диабетической ассоциации более строги — порогом для диагностики предиабета является уже гликемия 5,6 ммоль/л и HbA_{1c} — 5,7%, в то время как критерии ВОЗ лояльнее: значение тощачковой глюкозы — 6,1 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,0% [7, 10].

Более строгие подходы к диагностике нарушений углеводного обмена объяснимы, изменения в сосудах стартуют с развитием инсулинорезистентности и прогрессируют в течение 20-30 лет. Когда же у пациентов развивается явная гипергликемия и устанавливается диагноз СД 2 типа, 60% из них уже имеют клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание [11, 21].

В Европейских рекомендациях по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (2013) в Американских национальных рекомендациях (2016) указана целесообразность исследования гликемического статуса всем пациентам с ИБС, ранее не имевшим нарушений углеводного обмена [10, 11]. Рекомендовано проведение перорального теста толерантности к глюкозе у пациентов с ИБС, в том числе после острого коронарного синдрома (ОКС) [10, 11].

Целесообразность активного выявления нарушений углеводного обмена подтверждает исследование, в котором проведение в госпитальном периоде инфаркта миокарда перорального глюкозотолерантного теста дополнительно выявило СД и нарушенную толерантность к глюкозе более чем у 50% пациентов с отсутствием в анамнезе каких-либо нарушений углеводного обмена [23].

Целесообразность активного выявления нарушений углеводного обмена продемонстрирована в ряде исследований у пациентов кардиохирургических стационаров. Так, в одной из испанских клиник распространенность СД у пациентов, перенесших ЧКВ, после сплошного проведения перорального глюкозотолерантного теста и контроля HbA_{1c} была очень высокой — 45%, треть из них составили пациенты с впервые выявленным диабетом по результатам активного скрининга [24]. Распределение состояния углеводного обмена всей выборки было следующим:

установленный ранее диабет — 28,8%, впервые выявленный — 16,2%, нарушенная толерантность к глюкозе и нарушение гликемии натощак — 25,5%, нормальное регулирование глюкозы — 29,5% [24].

В исследовании американских авторов из 740 пациентов, поступивших в клинику для выполнения ЧКВ, по данным анамнеза имели СД 39%. Сплошное определение HbA_{1c} тем пациентам, кто не имел в анамнезе нарушений обмена глюкозы, позволило дополнительно выявить диабет еще у 8,3%, а предиабет — у 58,5% обследованных [25].

В шведской когорте пациентов, подвергшихся КШ, исходно диабет имелся у 29,5% пациентов. Проведение перорального глюкозотолерантного теста у остальных пациентов позволило дополнительно выявить диабет еще у 11,4%, таким образом, доля пациентов с СД увеличилась до 41%. Еще у 24% обследованных по результату нагрузочного теста обнаружили предиабет. Таким образом, 65% обследованных имели какое-либо нарушение углеводного обмена при его прицельном выявлении [26].

Почему исследователи занимаются столь активным выявлением СД накануне кардиальных вмешательств, и есть ли в этом смысл? Дело в том, что первые установленный диабет столь же неблагоприятен по прогнозу, как и ранее известный [23, 26, 27].

В исследовании EARLY ACS, включавшем 8795 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, впервые выявленный диабет был предиктором 30-дневной смертности или инфаркта миокарда — отношение шансов (ОШ) 1,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09-2,48 [27]. Установленный ранее диабет показал связь с 30-дневной смертностью, но не с частотой инфаркта [27].

Госпитальный и отдаленный прогноз пациентов с инфарктом миокарда и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена был столь же неблагоприятен, как и при установленных ранее [23]. Хотя абсолютный риск сердечно-сосудистых событий выше у мужчин, пропорциональное повышение риска выше у женщин, у которых потеря кардиопротективного эффекта пола развивается вместе с СД [11]. В исследовании с активным предоперационным выявлением диабета перед КШ с повышением степени нарушения гликемии от предиабета до диабета риск отдаленных сердечно-сосудистых событий возрастал [26].

В 2015г. завершен грандиозный эпидемиологический проект NATION [28]. В различных городах и селах России обследовано более 26 тысяч человек. Показатели, соответствующие критериям диабета выявлены у 5,4%, предиабета — у 19,3%. Таким образом, активный скрининг позволил в 2 раза повысить данные официальной статистики по истинному распространению СД [28]. Обращает на себя внимание следующий факт — по данным проекта у лиц с впервые установленным СД средний уровень HbA_{1c} очень

высок — около 8% (соответствует средним уровням глюкозы 10-11 ммоль/л), что было значимо выше уровня HbA_{1c} у пациентов с известным СД ($p < 0,001$). Таким образом, лица, не осведомленные о наличии у них диабета, не получали лечение и оказывались в самой опасной нише — длительной хронической значительной гипергликемии, которая оказывает свое самое губительное действие в первые пять лет после дебюта заболевания [11]. Именно поэтому активное выявление диабета и его оптимальный контроль очень важен для пациентов с ИБС. Эта проблема наиболее актуальна для пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам на коронарных сосудах.

СД и исходы реваскуляризации миокарда

В настоящее время перед кардиологами и сердечно-сосудистыми хирургами уже не стоит вопрос — подвергать или не подвергать пациента с СД реваскуляризации [29-31]. Эффективность агрессивного подхода в лечении данной категории пациентов доказана большим количеством рандомизированных и наблюдательных исследований [29-31]. В крупном рандомизированном исследовании BARI-2D с участием 2368 пациентов рассматривался вопрос о реваскуляризации миокарда у больных СД со стабильной ИБС [29]. В группе КШ, где пациенты имели более тяжелое поражение коронарного русла, свобода от больших сердечно-сосудистых событий была значительно выше при реваскуляризации, чем при консервативной терапии [29]. При стратегии реваскуляризации по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией по итогам 3-летнего наблюдения было меньше прогрессирования стенокардии (8% и 13% соответственно, $p < 0,001$), возобновления стенокардии (37% и 51%, соответственно, $p < 0,001$), последующих коронарных реваскуляризаций (18% и 33%, соответственно, $p < 0,001$), а также более высокий уровень свободы от стенокардии (66% против 58%, соответственно, $p < 0,003$) [29].

Достаточное количество исследований последних лет сопоставляли ЧКВ и КШ у пациентов с диабетом и почти все они пришли к одному выводу — у пациентов с СД и многососудистым поражением отдаленный прогноз при КШ лучше [30-34]. Обзор 13 рандомизированных клинических исследований и 5 мета-анализов показал, что пациентам с СД и множественным поражением коронарных артерий должна быть рекомендована прямая реваскуляризация, так как она улучшает долгосрочный прогноз, независимо от тяжести коронарной анатомии: 5-летний риск больших сердечно-сосудистых событий 18,7% для КШ против 26,6% для ЧКВ, $p = 0,005$ [33].

Данные о влиянии реваскуляризации миокарда на пациентов с СД были получены параллельно с развитием технологий ЧКВ, КШ и фармакотерапии, и потому сложно проводить прямые сопоставления. Тем не менее, по результатам многочисленных иссле-

дований имеются убедительные доказательства того, что отдаленные результаты КШ при многососудистом поражении коронарных артерий и диабете превосходят таковые при ЧКВ, даже при использовании стентов с лекарственным покрытием [30–34]. В настоящее время положение о преимуществе КШ перед ЧКВ у больных диабетом с многососудистым поражением коронарного русла закреплено в международных рекомендациях с классом доказательности IA [6].

Вместе с тем, большинство наблюдений доказывают, что пациенты с СД, подвергшиеся любому виду реваскуляризации, имеют худший отдаленный прогноз послеоперационного периода, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [14, 31, 35, 36]. В совокупном анализе ряда крупных исследований коронарной ангиопластики с применением голометаллических стентов показано, что СД является самым сильным предиктором рестеноза, с высоким риском повторной реваскуляризации целевого поражения [31]. При сопоставлении результатов вмешательства 6081 пациентов, подвергшихся ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием, СД показал независимое влияние на частоту больших сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,03–1,53; $p=0,026$), но не повышал риски сердечной смерти (ОШ 1,41; 95% ДИ 0,96–2,07; $p=0,08$) и инфаркта миокарда (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,64–1,22; $p=0,45$) [35].

Две основные причины несостоятельности стента — тромбоз и рестеноз внутри стента. Частота обоих заметно сократилась в последние годы [14]. Текущие клинические регистры и рандомизированные исследования с широкими критериями включения показывают темпы тромбоза стента около 1% после первого года; частота рестеноза внутри стента, проявляющегося клинически, составляет по этим данным около 5% [12–14]. Исследования с ангиографическим наблюдением в больших когортах показывают частоту рестеноза около 10% при имплантации нового поколения стентов с лекарственным покрытием [14]. При этом вклад диабета в процесс рестеноза остается значимым. В анализе, одном из самых больших на сегодняшний день, 10004 пациентов с ангиографическим наблюдением после ЧКВ, СД был независимым предиктором рестеноза (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,19–1,46), наряду с предшествующим КШ, сложной морфологией поражения, меньшим диаметром сосуда и общей длиной стентирования [14]. В одном из исследований с ангиографическим наблюдением 123 пациентов после ЧКВ, где СД был ассоциирован с трехкратным увеличением риска неоваскуляризации бляшки, авторы обратили внимание на то, что у более чем половины пациентов (56,5%) не были достигнуты целевые значения HbA_{1c} [37].

Связь наличия СД с повышением числа осложнений при КШ все еще остается значимой. Несмотря на то, что уровень госпитальной смертности среди

больных диабетом значительно снизился с 3% в период 1998–2002гг до 1,3% в период 2003–2005гг [34], число осложнений среди пациентов с СД остается более высоким. Так, ретроспективный анализ 667 операций КШ у больных ИБС показал, что СД не влиял на госпитальную смертность, однако был независимым предиктором развития инфекции стерильной раны [38]. В схожем по дизайну исследовании диабет также не повышал риск ближайших сердечно-сосудистых осложнений и смертности, но был ассоциирован с развитием почечной дисфункции после КШ [39]. Помимо влияния на ближайшие исходы КШ, СД существенно ухудшает долгосрочный прогноз таких пациентов по сравнению с больными без СД: у пациентов с СД выше частота госпитализаций и число значимых сердечно-сосудистых событий [19, 26, 40]. Так, в недавнем исследовании на российской когорте при наблюдении от 1,5 до 5 лет после КШ какое-либо из больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) имело место у 14,2% пациентов с диабетом и 6,3% без диабета ($p=0,028$) [36]. СД остается важной проблемой коронарной хирургии, несмотря на прогресс в понимании патофизиологии диабета и улучшение периоперационного ведения этой категории больных.

Характерные для диабета факторы риска неблагоприятного прогноза при коронарных вмешательствах

Худший прогноз обсуждаемой категории пациентов объясняется в том числе и исходными особенностями больного с СД, направляемого на реваскуляризацию. Это портрет пациента очень высокого периоперационного риска, поскольку он собирает все его атрибуты: пожилой возраст, женский пол, ожирение, перенесенные ранее сердечно-сосудистые события и различные реваскуляризирующие процедуры, поражение нескольких артериальных бассейнов, выраженную сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких — те состояния, которые способны самостоятельно вносить существенный вклад в неблагоприятный прогноз пациента с ИБС [6, 21]. Кроме того, пациентам с диабетом присущи исходные отличия характера поражения коронарных артерий: множественность, диффузность, неудовлетворительное дистальное русло, кальциноз [6].

Однако для СД свойственны особые специфические факторы — гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые вызывают целый каскад патогенетических реакций [41]. Так, пациенты с диабетом отличаются от пациентов без нарушений углеводного обмена более интенсивным внутрисосудистым воспалением: именно провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества запускают процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, прогрессирование атеросклеротического процесса

на ранее не пораженные участки сосудистой стенки [41]. При гистологическом исследовании коронарных артерий у больных СД отмечается повреждение эндотелиального слоя и депозиты фибрина-фибриногена и иммуноглобулина G в интима и меди [21]. Также отмечено снижение плотности тучных клеток и повышение объемной плотности мононуклеарных клеток [42]. Гипергликемия может привести к эндотелиальной дисфункции через сокращение уровня оксида азота, ключевого регулятора сосудистого тонуса, и увеличение окислительного стресса. Кроме того, воздействие острой гипергликемии показало ухудшение работы инсулина в клетках эндотелия даже при его физиологически адекватных уровнях [42].

Данные проспективного наблюдения 1035 пациентов с инфарктом миокарда, перенесших первичное ЧКВ в одной из клиник Китая, демонстрируют связь между острой гипергликемией при поступлении и плохим краткосрочным и отдаленным прогнозом [43]. Острая декомпенсация ассоциировалась с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, увеличением риска смерти, повторного инфаркта и декомпенсации сердечной недостаточности [43]. Схожие данные получены и на российской когорте: уровень глюкозы при поступлении в стационар ассоциирован с госпитальной смертностью при ОКС с подъемом сегмента ST как у пациентов с диабетом, так и у пациентов без диабета, в том числе в группе пациентов, подвергнутых реваскуляризации миокарда [23].

Пред- и послеоперационная гипергликемия является фактором риска развития инфекционных осложнений КШ как у пациентов, страдающих СД, так и у пациентов без диабета [38]. Гипергликемия ассоциирована с нарушением функции лейкоцитов: угнетением хемотаксиса, нарушением фагоцитоза, снижением бактерицидной активности, нарушением адгезивных свойств [41]. У больных СД отмечается и более высокая эндотелиальная активация и низкая противовоспалительная реакция при операции КШ с искусственным кровообращением по сравнению с больными без СД [42]. Хроническая гипергликемия приводит к повреждению ЦНС и формированию диабетической энцефалопатии с формированием легких и умеренных когнитивных расстройств [44]. Bruce D.G. обнаружил, что 64% пациентов с СД и ИБС имеют когнитивные или эмоциональные расстройства [45].

Для пациента с ИБС особенно неблагоприятно состояние гиперинсулинемии. У инсулина большое количество негативных эффектов — он может вызывать дисфункцию эндотелия, повышать пролиферацию гладкомышечных клеток, внеклеточное отложение матрикса, менять липидный обмен, стимулировать дисбаланс в фибринолитической системе [41].

Кроме того, СД — предиктор высокого агрегационного потенциала. Концентрации SP-селектина,

молекул межклеточной адгезии, показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с СД значительно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [41]. Несмотря на прием одинаковой дозы аспирина и клопидогреля, пациенты с диабетом имели более высокие значения реактивности тромбоцитов по результатам одного из исследований, оценивавшего эффекты двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной ИБС и СД [21]. Пациенты с СД отличаются от пациентов без диабета неадекватным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию. Назначение аспирина и клопидогреля пациентам с СД не приводит к эффективному подавлению агрегации тромбоцитов [21]. Это может быть связано с более высоким уровнем в крови протромбогенных и провоспалительных белков — SP-селектина, интерлейкинов и прочих, что может потребовать использования либо более высоких доз, либо более агрессивных подходов к терапии [42].

Перипроцедурный оптимальный контроль гликемии у пациентов, подвергающихся коронарным вмешательствам, представляется крайне важным как для эндокринологов, так и для кардиологов. К сожалению, в состоянии условной компенсации углеводного обмена в кардиохирургическую клинику поступают всего 28,8% пациентов с СД, в субкомпенсации — 41,6%, декомпенсации — 29,6% [1].

Периоперационные целевые значения гликемии при реваскуляризации миокарда и опасность гипогликемии

В настоящее время национальные руководства многих стран, в том числе и России, на основании позиций доказательной медицины подробно регламентируют периоперационные цели гликемии [7-10]. Целевые значения гликемии для большинства пациентов отделения интенсивной терапии, определяемые Международной диабетической федерацией, Американской и Канадской диабетическими ассоциациями, одинаковы: 7,8-10,0 ммоль/л (140-180 мг/дл) без гипогликемий [8, 10]. Российские клинические рекомендации предусматривают целевой уровень 6,1-10,0 ммоль/л [9].

Во всех руководствах имеется оговорка — избегать гипогликемий. Вероятность их развития неизбежно повышается вместе со стремлением достичь компенсации углеводного обмена, и множество исследований, пытавшихся доказать, что строгий периоперационный контроль глюкозы имеет преимущества, не подтвердили своей гипотезы [46-48]. Более жесткий контроль не показал своего превосходства ни для ближайших исходов КШ, ни для отдаленных [46, 47]. Интенсивная инсулинотерапия с достижением периоперационных целевых уровней глюкозы 5,5-7,7 ммоль/л после КШ не позволяет существенно снизить число послеоперационных осложнений по сравнению с целевым уровнем глюкозы 7,8-9,2 ммоль/л [46, 48]. Доказано, что гипо-

гликемия, которая чаще развивается при интенсивной инсулинотерапии, является фактором риска развития ИМ, инсульта и смерти от всех причин [48]. Относительный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), связанный с перенесенными эпизодами тяжелой гипогликемии за 1 год до ИМ — 12%, за 5,5 месяца — 20%, за 2 недели — 65% [49].

Гипогликемия запускает мощную стимуляцию автономной нервной системы и высвобождение большего количества катехоламинов, которые вызывают вазоспазм, тахикардию, артериальную гипертензию, а также увеличивают вязкость и свертываемость крови [50]. Эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность или инсульт. К сожалению, как и в случае с фатальными событиями, весьма трудно продемонстрировать связь между тяжелой гипогликемией и серьезными сосудистыми событиями, и клинические доказательства последствий гипогликемий, главным образом, имеют случайный характер [49]. Смерть от гипогликемии может быть ошибочно принята за смерть от ОКС, поскольку, как правило, этому не предшествует измерение гликемии. Анатомические и морфологические посмертные признаки гипогликемии отсутствуют [49, 50]. У больных КШ высокая вариабельность гликемии ассоциирована с риском послеоперационных осложнений. Высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию сопровождается также снижением уровня калия плазмы, что приводит к удлинению интервала QT на ЭКГ, нарушению процессов реполяризации миокарда и может спровоцировать возникновение аритмий, в том числе ФП [44].

Удержание глюкозы в целевых рамках без гипогликемий и влияние ее уровня на прогноз — весьма востребованная для исследования тема: изучаются как цели, так и средства по достижению этих целей [46, 48, 49]. Несмотря на огромный прогресс в этой области за последние десятилетия, многие вопросы по сахароснижающей терапии при реваскуляризации миокарда так и остаются открытыми [42]. Последние рекомендации Американской диабетической ассоциации 2016г отмечают, что доказательная база по применению сахароснижающих средств при оперативных вмешательствах до сих пор недостаточна, не дает однозначных рекомендаций по этому вопросу и Международная диабетическая федерация [7, 10].

В то же время, использование интегральных показателей обмена глюкозы, в частности HbA_{1c} , наряду с суточным контролем глюкозы, дополняет комплексную оценку риска оперативного вмешательства.

HbA_{1c} и исходы коронарных вмешательств

HbA_{1c} является золотым стандартом для мониторинга уровня глюкозы у больных СД, а также в насто-

ящее время принят в качестве критерия для диагностики диабета [7, 10]. Всем пациентам с СД его определение рекомендовано 1 раз в 3 месяца, а также перед любыми оперативными вмешательствами, в том числе на коронарных сосудах. В систематическом обзоре были проанализированы 11 исследований по оценке связи уровня HbA_{1c} с результатами КШ как среди больных СД, так и без него [51]. Четыре из них показали значительное увеличение ранней и отдаленной смертности при повышении HbA_{1c} , независимо от того, был диагностирован у пациентов диабет или нет. В частности, риск летального исхода при КШ возрастал в 4 раза при значительной декомпенсации с уровнем $HbA_{1c} > 8,6\%$ [51]. В то же время, четыре других исследования ранних исходов у пациентов с СД не показали существенных различий смертности между пациентами с нормальным и повышенным уровнем HbA_{1c} ($p=0,99$). Три исследования выявили значительное увеличение инфекционных осложнений у больных с плохо контролируемым HbA_{1c} — глубокой и поверхностной раневой инфекции грудины ($p=0,014$ и $p=0,007$, соответственно) и незначительных инфекций ($p=0,006$) [51].

Неожиданные данные были получены в одной из японских хирургических клиник — повышение HbA_{1c} было связано с меньшей частотой нарушений ритма после КШ: при нахождении HbA_{1c} в нижнем терциле фибрилляция предсердий развилась у 28,3% пациентов, в среднем — 17,4 и в верхнем — 12,5% [52]. Таким образом, средний и высокий уровень HbA_{1c} был ассоциирован с меньшей частотой предсердных аритмий. Авторы привели в качестве одного из возможных объяснений тот факт, что пациенты с повышенным уровнем HbA_{1c} требуют большего количества инсулина, который, как сообщалось ранее, уменьшает риск послеоперационной фибрилляции предсердий [52]. Другим вероятным объяснением является то, что в описанной выборке пациенты с более высоким уровнем HbA_{1c} были значимо моложе, чем пациенты с более низким HbA_{1c} , и протективную роль в отношении возникновения аритмий сыграл не HbA_{1c} , а возраст.

Схожие результаты были получены на американской когорте: частота фибрилляции предсердий после КШ составила 20,9% у больных с $HbA_{1c} < 7,0\%$ и 15,1% у пациентов с $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ ($p=0,007$), скорректированное ОШ 0,73; 95% ДИ 0,55-0,96 [52]. Но в то же время повышение HbA_{1c} в этом исследовании было связано с увеличением частоты послеоперационного инсульта, почечной недостаточности, глубокой раневой инфекции [52].

По данным одной из российских кардиохирургических клиник, при проведении КШ на работающем сердце у пациентов с СД, повышение HbA_{1c} было ассоциировано с увеличением общего числа сердечно-сосудистых госпитальных осложнений (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,9-3,9) [22].

Несмотря на то, что некоторые исследования ставят под сомнение прогностическую ценность HbA_{1c} в отношении ближайших исходов КШ у пациентов с хорошим контролем гликемии, остается важным тот факт, что высокий HbA_{1c} при плохом контроле диабета неизбежно связан с повышением частоты неблагоприятных событий как в госпитальном, так и в отдаленном периоде КШ [51].

Альтернативные маркеры контроля углеводного обмена при СД и их связь с сердечно-сосудистым прогнозом

HbA_{1c} отражает концентрацию глюкозы в течение всего периода жизни эритроцита, т.е. за 3 месяца, предшествующие измерению [53]. Некоторые факторы, например, анемии, кровотечения, а также частые гипогликемии, могут влиять на результат измерения HbA_{1c} и поэтому могут быть полезны альтернативные маркеры. Одним из таких маркеров является фруктозамин.

Фруктозаминами называются гликированные белки сыворотки крови, образующиеся при реакции глюкозы преимущественно с альбумином [53]. Период полувыведения сывороточных белков меньше, чем срок жизни эритроцитов. Поэтому, в отличие от HbA_{1c} , уровень фруктозамина отражает степень постоянного или транзитного повышения уровня глюкозы не за 3 месяца, а за 1-3 недели, предшествующие исследованию. Фруктозамин доступен в Соединенных Штатах Америки, Европе, России, но обычно не применяется. В Японии для мониторинга краткосрочного контроля гликемии у лиц с СД также используется гликированный альбумин (одна из фракций фруктозамина), но он не получил широкого распространения в большинстве других стран [53]. Отсутствие доказательств, связывающих фруктозамин и гликированный альбумин с долгосрочными исходами, приводились в качестве основного аргумента к ограничению их использования и интерпретации, и лишь недавно начали появляться публикации по их связи с сердечно-сосудистым прогнозом [53, 54].

Убедительные данные были получены недавно в крупном исследовании AMORIS, изучавшем различные предикторы сердечно-сосудистых событий, и включившем более 338 тысяч человек [54]. При наблюдении за ними в течение 19 лет исходное повышение уровня фруктозамина более 270 мкмоль/л было ассоциировано с повышением риска инфаркта миокарда почти в 3 раза (ОШ 2,88; 95% ДИ 2,70-3,07, $p < 0,001$), повышением риска смерти от всех причин более чем в 2 раза (ОШ 2,31; 95% ДИ 2,21-2,41, $p < 0,001$). Полученные зависимости сохранились после корректировки на уровень общего холестерина, триглицеридов, альбумина, курение и наличие артериальной гипертензии [54].

В еще одном исследовании с большой статистической мощностью (когорта известного эпидемиологиче-

ского исследования ARIC, изучавшего риск атеросклероза и связанных с ним событий, $n=11\,348$) при 20-летнем наблюдении изучали потенциальную прогностическую ценность фруктозамина и гликированного альбумина по сравнению с HbA_{1c} для выявления лиц с высоким риском развития диабета, ретинопатии, хронической болезни почек [53]. По сравнению с лицами с уровнем фруктозамина или гликированного альбумина ниже 75-го перцентиля, у лиц с их значениями выше 95-го перцентиля риски развития хронической болезни почек были в полтора раза выше — ОШ 1,50 (95% ДИ 1,22-1,85) и 1,48 (1,20-1,83) для фруктозамина и гликированного альбумина, соответственно. Риски развития СД были еще более значимыми — ОШ 4,96 (95% ДИ 4,36-5,64) для фруктозамина >95 -го перцентиля и ОШ 6,17 (95% ДИ 5,45-6,99) для гликированного альбумина >95 -го перцентиля. Фруктозамин и гликированный альбумин были тесно связаны с ретинопатией и эти ассоциации были очень похожи на те, что наблюдаются для HbA_{1c} [53].

Совсем недавно главная цель терапии СД заключалась в снижении уровня HbA_{1c} с акцентом на показатели уровня гликемии натощак. Однако, большое количество исследований, проведенных в последнее время, показывает, что снижение уровня постпрандиальной гликемии имеет такое же, а возможно, и более важное значение для достижения целевых показателей HbA_{1c} [7, 11]. Установлено, что постпрандиальная и постнагрузочная гипергликемия являются независимыми факторами риска развития макроангиопатий (уровень доказательности 1А) [11]. Среди альтернативных методов контроля гликемии рассматривается определение в крови природного полиола — 1,5-ангидроглюцитола (1,5-anhydroglucitol), предлагаемого в качестве маркера постпрандиальной гликемии [7]. Диагностический набор для автоматического определения 1,5-ангидроглюцитола энзиматическим методом был разработан и используется в Японии с 1991г [55]. Внутренняя версия этого метода ("Glycomark ТМ") для клинической практики создана в США и в 2007г одобрена Международной Диабетической Федерацией в качестве способа краткосрочного мониторинга гликемии [7, 55]. Уровень 1,5-ангидроглюцитола находится в обратной зависимости от уровня глюкозы после еды, и чем ниже его значение, тем хуже компенсирован углеводный обмен. При этом, 1,5-ангидроглюцитол отражает гипергликемию после приема пищи более специфически, чем HbA_{1c} .

Установлено, что сывороточный 1,5-ангидроглюцитол превосходит HbA_{1c} для прогнозирования распространенности ИБС у больных без СД (скорректированное ОШ с поправкой на пол, возраст и другие факторы риска ИБС 0,96, 95% ДИ 0,93-0,99, $p=0,0097$) [56]. В выборке пациентов, подвергшихся коронарографии, снижение в сыворотке крови 1,5-ангидроглюцитола было независимо связано с наличием

впервые выявленной ИБС (0,93, 95% ДИ 0,88-0,98, $p=0,006$) [57].

Его оценка перед коронарными вмешательствами еще не изучена достаточно, в то же время, есть данные, показывающие связь 1,5-ангидроглюцитола с отдаленными сердечно-сосудистыми событиями после ЧКВ: его уровень был независимым предиктором повторной коронарной реваскуляризации ($p=0,04$), в то время как уровень HbA_{1c} не был [57].

Фруктозамин, гликированный альбумин, 1,5-ангидроглюцитол не заменяют имеющиеся признанные маркеры компенсации углеводного обмена, но они могут быть достаточно ценны в дополнение к ним, так как добавляют существенные дополнительные знания о степени контроля диабета и играют роль при определении сердечно-сосудистого прогноза.

Поддержание уровня гликемии, близкого к физиологическому — трудно достижимая цель сахароснижающей терапии при СД 2 типа. Важность ее бесспорна и обусловлена опасностью развития специфических хронических осложнений болезни вследствие гипергликемии. В то же время, чем ближе гликемический контроль к нормальным значениям, тем выше риск гипогликемии, с которой неразрывно связано ухудшение большинства важнейших прогнозов у лиц

с высоким сердечно-сосудистым риском, которые составляют огромную когорту среди больных диабетом [50]. Сегодня ключевой задачей науки, связанной с диабетом, является получение возможностей коррекции повышенного сахара в крови, одинаково эффективных и безопасных.

Опубликованы данные исследования, проведенного в Сингапуре, представившего данные 20-летнего наблюдения после КШ, за которое автор получил премию лучшего молодого хирурга 2015 года [40]. По его результатам, долгосрочная выживаемость и степень свободы от больших событий после КШ при СД ниже, но для прогноза таких пациентов большое значение имел контроль углеводного обмена и других факторов риска — достижение целевых уровней липидов, артериального давления, отказ от курения [40]. Крупные исследования последних лет свидетельствуют, что соблюдение текущих доказательных рекомендаций с достижением целевых значений по нескольким факторам риска значимо улучшает исходы пациентов с СД, подвергшихся реваскуляризации миокарда [21]. Важность сахароснижающей терапии и многоцелевого контроля при коронарных вмешательствах у пациентов с СД несомненна, и этот вопрос будет освещен во второй части обзора.

Литература

1. Akchurin RS, Vlasova EE, Mershin KV. Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 1: 14-9. Russian (Акчурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестник РАМН*. 2012; 1: 14-9).
2. Inohara T, Kohsaka S, Goto M, et al. Hypothesis of Long-Term Outcome after Coronary Revascularization in Japanese Patients Compared to Multiethnic Groups in the US. *PLoS ONE* 10(5): e0128252. doi:10.1371/journal.pone.0128252.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103: 137-49.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
6. 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). *Eur Heart J*. 2014; Aug 29. pii: ehu278.
7. International Diabetes Federation. Global Guideline For Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012. <http://www.idf.org>
8. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (1): 1-216.
9. Standards of specialized diabetes care edited by Dedov I, Shestakova MV. 7th edition. Diabetes mellitus. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm20151s1-112. Russian (Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой 7-й выпуск Сахарный диабет. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm20151s1-112).
10. Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 4-5. DOI: 10.2337/dc16-S003.
11. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(39): 3035-87.
12. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015; 36: 1252-63.
13. Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, Garbo R, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2086-97.
14. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015; 36: 3320-31. doi:10.1093/eurheartj/ehv511.
15. Tarasov RS, Kochergin AM, Ganiukov VI, et al. The results of endovascular revascularization in elderly patients with myocardial infarction and ST-segment elevation in multivessel lesion depending on the severity of coronary atherosclerosis. *Terapevticheskij arkhiv*. 2016; 88(1): 23-9. Russian (Тарасов Р.С., Кочергина А.М., Ганюков В.И. и др. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза. *Терапевтический Архив*. 2016; 88(1): 23-9).
16. Ehrlich AD. Acute coronary syndrome in patients with diabetes: the actual practice of Russian hospitals (according to the register RECORD) Diabetes mellitus. 2012; 2: 27-31. Russian (Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD). *Сахарный диабет*. 2012; 2: 27-31).
17. Shimizu T, Miura S, Takeuchi K, et al. Effects of gender and aging in patients who undergo coronary artery bypass grafting: From the FU-Registry Cardiology Journal. 2012; 19 (6): 618-24. 10.5603/CJ.2012.0114.
18. Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RL, et al. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jun; 97(6): 2073-9.
19. Holzmann MJ, Rathman B, Eliasson B, et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 28; 65(16): 1644-52. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.052.
20. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan; 101(1): 24-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.032. Epub 2015 Nov 24.
21. Wang CL, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133: 2459-502.
22. Borodashkina SY, Podkamenny VA, Protasov KV. Cardiovascular complications and carbohydrate metabolism in coronary shunting "off-pump" according to the regimen of glucose lowering treatment in ischemic heart disease and diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (2): 19-24. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-19-24. Russian

- Бородашкина С. Ю., Подкаменный В. А., Протасов К. В. Сердечно-сосудистые осложнения и состояние углеводного обмена при коронарном шунтировании на "работающем сердце" в зависимости от режима сахароснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2016; (2): 19-24. DOI:10.15829/1560-4071-2016-2-19-24.
23. Belenkova YA, Karetnikova VN, Dyachenko AO, et al. Inflammation's role in the development of poor prognosis in patients with myocardial infarction-segment elevation ST, undergoing percutaneous coronary intervention, against the background of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology 2014, 8 (112): 84-91. Russian (Беленькова Ю. А., Каретникова В. Н., Дяченко А. О. Роль воспаления в развитии неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 84-91).
 24. de la Hera JM, Delgado E, Hernández E, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009 Nov; 30(21): 2614-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehp278. Epub 2009 Jul 9.
 25. Balakrishnan R, Berger JS, Tully L, et al. Prevalence of unrecognized diabetes, prediabetes and metabolic syndrome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Diabetes/metabolism research and reviews. 2015; 31(6): 603-9. doi:10.1002/dmrr.2646.
 26. Petursson P, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. Coron Artery Dis. 2013 Nov; 24(7): 577-82.
 27. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am Heart J. 2013 Jun; 165(6): 918-25.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.005. Epub 2013 Feb 13.
 28. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus. 2016; 19(2): 104-12. doi: 10.14341/DM2004116-17 Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104-12. doi: 10.14341/DM2004116-17).
 29. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. Journal of Nuclear Cardiology 2012; 19(4): 658-69.
 30. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012; 367: 2375-84.
 31. Luthra S, Leiva-Juárez MM, Taggart DP. Systematic Review of Therapies for Stable Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. Ann Thorac Surg. 2015 Dec; 100(6): 2383-97. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.005. Epub 2015 Oct 31.
 32. Bangalore S. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap? Circ. Cardiovasc. Interv. 2014; 7 (4): 518-25.
 33. Deb S, Wijesundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA. 2013 Nov 20; 310(19): 2086-95. doi: 10.1001/jama.2013.281718.
 34. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen M-H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. Cardiovascular Diabetology. 2016; 15: 2. doi:10.1186/s12933-015-0323-z.
 35. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization With Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. Circ Cardiovasc Interv. 2016 Feb; 9(2): e003255. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
 36. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Bezdenzhnykh AV, et al. Risk Factors major cardiovascular events in the long term coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease in the presence of type 2 diabetes. Russian Journal of Cardiology. 2015; 6(122): 30-7. Russian (Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2015; 6(122): 30-7).
 37. Gao L, Park SJ, Jang Y, et al. Comparison of Neoatherosclerosis and Neovascularization Between Patients With and Without Diabetes: An Optical Coherence Tomography Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Jul; 8(8): 1044-52. doi: 10.1016/j.jcin.2015.02.020. Epub 2015 Jun 24.
 38. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Ivanov SV, et al. On the issue of the risk of postoperative complications of coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes. The Bulletin of A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences "Cardiovascular Diseases". Russian (Сумин А. Н.,
 - Безденежных Н. А., Иванов С. В. и др. К вопросу о риске послеоперационных осложнений коронарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания". 2012; 5: 59-68).
 39. Koochmeshki V, Salmanzadeh HR, Sayyadi H, et al. The effect of diabetes mellitus on short term mortality and morbidity after isolated coronary artery bypass grafting surgery. Int Cardiovasc Res J. 2013; 7 (2): 41-5.
 40. Pang PY, Lim YP, Ong KK, et al. 2015 Young Surgeon's Award Winner: Long-term Prognosis in Patients with Diabetes Mellitus after Coronary Artery Bypass Grafting: A Propensity-Matched Study. Ann Acad Med Singapore. 2016 Mar; 45(3): 83-90.
 41. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation. Curr Diab Rep 2013; 13: 435-44.
 42. Ujueta F, Weiss EN, Sedlis SP, et al. Glycemic Control in Coronary Revascularization. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016 Feb; 18(2): 12. doi: 10.1007/s11936-015-0434-6.
 43. Chen PC, Chua SK, Hung HF, et al. Admission hyperglycemia predicts poorer short- and long-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. J Diabetes Investig. 2014; 5: 80-6.
 44. Trubnikova OA, Mamontova AS, Maleva OV, et al. Predictors of persistent post-operation cognitive dysfunction in 2 type diabetes patients after coronary bypass grafting. Russian Journal of Cardiology. 2016; (2): 12-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-12-18. Russian (Трубникова О. А., Мамонтова А. С., Малеева О. В. и др. Предикторы стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование. Российский кардиологический журнал. 2016; (2): 12-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-12-18).
 45. Bruce DG. Type 2 diabetes and cognitive function: many questions, few answers. Lancet Neurol. 2015 Mar; 14(3): 241-2. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70299-6. Epub 2015 Feb 16.
 46. Masoumi G, Frasatkish R, Bigdelian H, et al. Insulin Infusion on Postoperative Complications of Coronary Artery Bypass Graft in Patients With Diabetes Mellitus. Research in Cardiovascular Medicine. 2014; 3(2): e17861. doi:10.5812/cardiovascmed.17861.
 47. Pezzella T, Holmes SD, Pritchard G, et al. Impact of Perioperative Glycemic Control Strategy on Patient Survival After Coronary Bypass Surgery Ann. Thorac. Surg. 2014. 98: 1281-5.
 48. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. Diabetes Care. 2015 Sep; 38(9): 1665-72. doi: 10.2337/dc15-0303. Epub 2015 Jul 15.
 49. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(3): 298-304.
 50. Pankiv V. Clinical aspects of hypoglycemia as a risk factor for cardiovascular complications in type 2 diabetes. International Journal of Endocrinology. 2011; 5 (37): 91-100. Russian (Панькив В. И. Клинические аспекты гипогликемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Международный эндокринологический журнал. 2011; 5 (37): 91-100).
 51. Tennyson C, Lee R, Attia R, et al. Is there a role for HbA_{1c} in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery? Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2013; 17(6): 1000-8. doi:10.1093/icvts/ivt351.
 52. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, et al. Preoperative hemoglobin A_{1c} predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2012; 41(1): 102-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.04.011.
 53. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Prognostic utility of fructosamine and glycated albumin for incident diabetes and microvascular complications. The Lancet Diabetes & endocrinology. 2014; 2(4): 279-288. doi:10.1016/S2213-8587(13)70199-2.
 54. Malmström H, Walldius G, Grill V, et al. Fructosamine is a risk factor for myocardial infarction and all-cause mortality — Longitudinal experience from the AMORIS cohort. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Oct; 25(10): 943-50. doi: 10.1016/j.numecd.2015.07.002. Epub 2015 Jul 26.
 55. Arbusova MI, Il'yin AV. Is the 1,5-anhydro-D-glucitol test a promising tool for monitoring compensation and treatment of diabetes mellitus? Diabetes mellitus. 2010; 1: 123-5. Russian (Перспективен ли тест 1,5-ангидро-Д-глюцитол для контроля компенсации и лечения сахарного диабета? Арбузова М. И., Ильин А. В. Сахарный диабет. 2010; 1: 123-5).
 56. Ikeda N, Hara H, Hiroi Y. Ability of 1,5-Anhydro-d-glucitol Values to Predict Coronary Artery Disease in a Non-Diabetic Population. Int Heart J. 2015; 56(6): 587-91. doi: 10.1536/ihj.15-177. Epub 2015 Nov 6.
 57. Fujiwara T, Yoshida M, Akashi N, et al. Lower 1,5-anhydroglucitol is associated with adverse clinical events after percutaneous coronary intervention. Heart Vessels. 2016 Jun; 31(6): 855-62. doi: 10.1007/s00380-015-0682-0. Epub 2015 Apr 29.

Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество

10-11 ноября 2017 года
Самара

6-я Всероссийская конференция

“Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы”

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертония
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Сердечно-сосудистая хирургия
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Заявки принимаются до 01 июля 2017 года на e-mail:
duplyakov@yahoo.com или **samaracardio@micепartner.ru**

Место проведения:

Самара, Отель “Холидей Инн” ул. А. Толстого, 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Требования к оформлению тезисов:

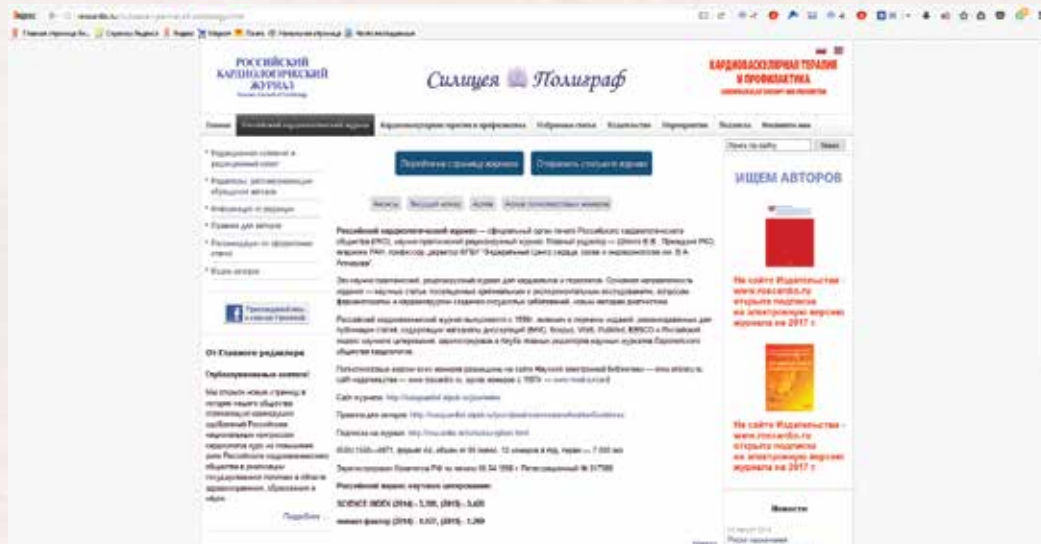
- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.
 - Подача тезисов открывается **01 апреля 2017 года**
 - Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2017 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — научная сессия молодых исследователей, научная сессия “Редкие клинические случаи”, постерная сессия студентов медицинских вузов.

Подробности на сайте — www.samaracardio.ru

Уважаемые читатели!

Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>



Новый сайт журнала, созданный на базе специализированной редакторской платформы:
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/index>

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия
 (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

12 номеров
 (годовая подписка)

1200-00 руб

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования



36

Чтобы больше времени не думать о давлении

Кандесартан блокирует АТ1-рецепторы более 36 часов^{1,2}

Ордисс® (кандесартан) удерживает
целевое артериальное давление
дольше других препаратов^{1,3,4}

Ордык №1. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ПП-002027 от 25.07.2013. **Товарное название:** Ордык®. **МНН:** канакватор. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** антихолинэргические препараты. **Аннотация:** Показания: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением моторики желудка и нарушением систолической функции левого желудочка (бронхиальная астма, анорексия левого желудочка (ОДЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительного лечения с комбинацией АТД или при непереносимости ингибиторов АТД. Противопоказания: повышенная чувствительность к канакватору и другим компонентам препарата; тяжелые нарушения функции дыхания; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелые нарушения функции печени и/или почек; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; двукратное применение с приемом ингибиторов ренина — препарат не является ингибитором ренина; у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² при уровне креатинина в сыворотке крови до 2,0 мг/дл). **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям (взрослая информация) — см. Инструкцию по применению; внутри, независимо от приема пищи, 1 таблетка 2-3 раза в сутки. **Побочные действия:** Головная боль; сухость во рту; запор; тошнота; головокружение; головная боль; слабость; частое — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «особые указания»). Срок годности 2 года. Указан автор из аннот. по рецепту с подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ордык №2. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ПП-002027 от 10.09.2013. **Товарное название:** Ордык®. **МНН:** гидрохлорид канакватора. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** антихолинэргические препараты. **Аннотация:** Показания: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением моторики желудка и нарушением систолической функции левого желудочка (бронхиальная астма, анорексия левого желудочка (ОДЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительного лечения с комбинацией АТД или при непереносимости ингибиторов АТД. Противопоказания: повышенная чувствительность к канакватору, гидрохлориду канакватора и другим компонентам препарата и/или другим производным тубокурарина; беременность; период грудного вскармливания; тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² при уровне креатинина в сыворотке крови до 2,0 мг/дл). **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям (взрослая информация) — см. Инструкцию по применению; внутри, независимо от приема пищи, 1 таблетка 2-3 раза в сутки. **Побочные действия:** Головная боль; сухость во рту; запор; тошнота; головокружение; головная боль; слабость; частое — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «особые указания»). Срок годности 2 года. Указан автор из аннот. по рецепту с подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S., et al. *Blood Pressure*. 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kiyu Y., et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012 March; 13(1): 70–85. 3. Esser B., Gerwe M., Braas M., Funken C. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13. 4. Сравнение с другими сартанами (Лозартан, валсартан, телмисартан, нелфиназид) и ингибиторами АПФ (Лизинап, периндоприл) 2012; 14 (2): 86–91.

Общество с ограниченной ответственностью «Гео»

Тел.: +7 495 644 22 34, факс: +7 495 644 22 35
www.3rus.ru

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА SAN-KU-00023-DOK-PRABM